

RANG & DALE **Farmacologia**

H. P. RANG • M.M. DALE • J. M. RITTER • R. J. FLOWER • G. HENDERSON

**CHURCHILL
LIVINGSTONE**



ELSEVIER

TRADUÇÃO DA 7ª EDIÇÃO

AVISO LEGAL

Caso esta Obra na versão impressa possua quaisquer materiais complementares, tais como: CDs e/ou DVDs ou recursos on-line, estes serão disponibilizados na versão adquirida a partir da Biblioteca Digital através do ícone “Recursos Extras” dentro da própria Biblioteca Digital.

RANG & DALE

Farmacologia

7ª Edição

H P Rang MB BS MA DPhil Hon FBPharmacolS FMedSci FRS
Emeritus Professor of Pharmacology,
University College London, London, UK

M M Dale MB BCh PhD
Senior Teaching Fellow, Department of Pharmacology,
University of Oxford, Oxford, UK

J M Ritter DPhil FRCP FBPharmacolS FMedSci
Emeritus Professor of Clinical Pharmacology,
King's College London, London, UK

R J Flower PhD DSc FBPharmacolS FMedSci FRS
Professor, Biochemical Pharmacology,
The William Harvey Research Institute,
Barts and the London School of Medicine and Dentistry,
Queen Mary University of London,
London, UK

G Henderson BSc PhD FBPharmacolS
Professor of Pharmacology, University of Bristol, Bristol, UK

CHURCHILL
LIVINGSTONE



© 2012, Elsevier Editora Ltda.

Tradução autorizada do idioma inglês da edição publicada por Churchill Livingstone – um selo editorial Elsevier Inc.

Todos os direitos reservados e protegidos pela Lei 9.610 de 19/02/1998.

Nenhuma parte deste livro poderá ser reproduzida ou transmitida sem autorização prévia por escrito da editora, sejam quais forem os meios empregados: eletrônicos, mecânicos, fotográficos, gravação ou quaisquer outros.

ISBN: 978-85-352-4172-3

© 2012 Rang & Dale's Pharmacology, 7th ed. Published by Elsevier Inc.

This edition of Rang & Dale's Pharmacology, 7th ed, by H. P. Rang, M. M. Dale, J. M. Ritter, R. J. Flower and G. Henderson is published by arrangement with Elsevier Inc.

First edition 1987

Second edition 1991

Third edition 1995

Fourth edition 1999

Fifth edition 2003

Sixth edition 2007

ISBN: 978-85-352-5937-7

The right of H P Rang, M M Dale, J M Ritter, R J Flower and G Henderson to be identified as authors of this work has been asserted by them in accordance with the Copyright, Designs and Patentes Act 1988.

Capa

Interface Designers Ltda.

Editoração Eletrônica

Futura

Elsevier Editora Ltda.

Conhecimento sem Fronteiras

Rua Sete de Setembro, 111/16º andar

20050-006 - Centro - Rio de Janeiro - RJ - Brasil

Rua Quintana, 753/8º andar

04569-011 - Brooklin - São Paulo - SP - Brasil

Serviço de Atendimento ao Cliente

0800 026 53 40

sac@elsevier.com.br

Conheça nosso catálogo completo: cadastre-se em www.elsevier.com.br para ter acesso a conteúdos e serviços exclusivos e receber informações sobre nossos lançamentos e promoções.

NOTAS

Na medida em que novas pesquisas e a experiência ampliam o nosso conhecimento, pode ser necessário alterar os métodos de pesquisa, as práticas profissionais ou o tratamento médico. Tanto clínicos como pesquisadores devem sempre basear-se em sua própria experiência e conhecimento no sentido de avaliar e empregar quaisquer informações, métodos, substâncias ou experimentos descritos neste texto. Ao utilizar qualquer informação ou métodos, devem ser criteriosos com relação à sua própria segurança ou à segurança de outras pessoas, incluindo aquelas sobre as quais tenham responsabilidade profissional.

Com relação a qualquer fármaco ou medicamento especificado, aconselha-se ao leitor cercar-se da mais atual informação fornecida (i) a respeito dos procedimentos descritos, ou (ii) pelo fabricante de cada produto a ser administrado, de modo a certificar-se sobre a dose recomendada ou a fórmula, o método e a duração da administração, e as contraindicações. É responsabilidade do clínico, com base em sua experiência pessoal e no conhecimento de seus pacientes, determinar as posologias e o melhor tratamento para cada paciente individualmente, e adotar todas as precauções de segurança apropriadas.

Para todos os efeitos legais, nem a Editora, nem os autores, editores, tradutores, revisores ou colaboradores, assumem qualquer responsabilidade por qualquer efeito danoso e/ou malefício a pessoas ou propriedades envolvendo responsabilidade, negligência etc. de produtos, ou advindos de qualquer uso ou emprego de quaisquer métodos, produtos, instruções ou ideias contidos no material aqui publicado.

CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO-NA-FONTE
SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ

R153

Rang & Dale [recurso eletrônico] : farmacologia / H. P. Rang ... [et al.] ; [tradução de Tatiana Ferreira Robaina et al.]. - Rio de Janeiro : Elsevier, 2012.
recurso digital : il.

Tradução de: Pharmacology, 7th ed.

Formato: Flash

Requisitos do sistema: Adobe Flash Player

Modo de acesso: Word Wide Web

Apêndice

Inclui bibliografia e índice

ISBN 978-85-352-5937-7 (recurso eletrônico)

1. Farmacologia. 2. Livros eletrônicos. I. Rang, H. P. II. Dale, M. Maureen. III. Título.

12-0400.

CDD: 615.1

CDU: 615

Revisão Científica*

Pedro Fernandes Lara (Caps. 31 a 60, apêndices, Índice Remissivo - parte)

Professor Doutor do Departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (USP)

Serviço de Radioisótopos, Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo

Ricardo Martins Oliveira-Filho (Caps. 1 a 30, Índice Remissivo - parte)

Professor Doutor do Departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas, USP

Os revisores registram seus agradecimentos aos seguintes colegas, pelo valioso auxílio em questões ligadas a suas áreas de especialidade:

Prof. Dr. Antonio Carlos Oliveira, Departamento de Farmacologia, Instituto de Ciências Biomédicas, USP.

Prof. Dr. Bayardo Baptista Torres, Departamento de Bioquímica, Instituto de Química, USP.

Prof^a. Dr^a. Carolina Demarchi Munhoz de Souza, Departamento de Farmacologia, Instituto de Ciências Biomédicas, USP.

Dr. Fábio Hideo Martins de Oliveira, Clínica de Oncologia Pélvica, Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

Prof. Dr. Manuel de Jesus Simões, Departamento de Morfologia e Genética, Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Prof^a. Dr^a. Marinilce Fagundes dos Santos, Departamento de Biologia Celular e do Desenvolvimento, Instituto de Ciências Biomédicas, USP.

Prof. Dr. Niels Olsen Saraiva Câmara, Departamento de Imunologia, Instituto de Ciências Biomédicas, USP.

Dr. Tales Eduardo Laurenti, Departamento de Anestesiologia, Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

Prof. Dr. Wothan Tavares de Lima, Departamento de Farmacologia, Instituto de Ciências Biomédicas, USP.

*Notas:

A terminologia de fármacos neste texto está conforme a Lista DCB (Denominações Comuns Brasileiras) 2006 da ANVISA (publicada na Resolução da Diretoria Colegiada RDC 211/2006) até sua última atualização disponível (RDC 11/2010). Os termos anatômicos estão de acordo com a versão atual da Nomina Anatomica Internacional, publicada em português pela Comissão de Terminologia Anatômica, sob os auspícios da Sociedade Brasileira de Anatomia (*Terminologia Anatômica*, Editora Manole, 1^a ed. 2001).

Nota da Editora: Como a Terminologia Anatômica ainda não passou pela revisão do Novo Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa conforme Decreto Legislativo nº 54, de 18 de abril de 1995, sempre que houve divergência entre os dois, optamos por utilizar o Acordo.

Tradução

Adriana Paulino do Nascimento

Mestre em Morfologia pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ)
Doutoranda em Biologia Humana e Experimental pela UERJ

Bruna Romana de Souza

Mestre em Morfologia pela UERJ
Doutoranda em Morfologia pela UERJ

Claudia Coana

Tradutora

Cristiane Matsuura

Professora Adjunta da Escola de Educação Física do Exército (EsEFEx), RJ
Pós-Doutorado no Laboratório de Transporte de Membrana, Departamento de Farmacologia e Psicobiologia da UERJ
Doutora em Atividade Física e Desempenho Humano pela Universidade Gama Filho (UGF), RJ

Edda Palmeiro

Médica pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Fellowship em Alergia e Imunologia na Creighton University, Omaha, Nebraska, EUA

Fabiana Conti Rosé

Médica pela UFRJ
Residência Médica em Hematologia/Hemoterapia pela UFRJ
Mestrado em Clínica Médica/Hematologia pela UFRJ

Fernando Kok

Livre-Docente em Neurologia Infantil pela Faculdade de Medicina da USP

Gabriella da Silva Mendes

Doutoranda em Microbiologia pela UFRJ
Mestre em Microbiologia pela UFRJ

Marcela Anjos Martins

Graduada em Nutrição pela Uni-Rio
Mestre em Ciências - Biologia Humana e Experimental pela UERJ

Maria Inês Corrêa Nascimento

Tradutora

Monique Bandeira Moss

Doutora em Fisiopatologia Clínica e Experimental da UERJ
Mestre em Fisiopatologia Clínica e Experimental pela UERJ
Médica Graduada pela UERJ

Nilson Clóvis de Souza Pontes

Especialização em Farmacologia e Assistência Farmacêutica pela HSM Education em parceria com a Universidade Corporativa Amil

Pedro Setti Perdigão

Doutorando em Farmacologia pela UFRJ

Mestre em Farmacologia pela UFRJ

Rafael Torres

Biólogo pelo Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo (USP)

Graduando em Medicina pela USP

Raimundo Rodrigues Santos

Médico Especialista em Neurologia e Neurocirurgia

Mestre em Medicina pela UERJ

Roberta Loyola Del Caro

Especialização em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial pela UFRJ

Rodrigo Melo do Nascimento

Graduado em Odontologia pela UFRJ

Especialista em Radiologia pela Faculdade de Odontologia da UFRJ

Soraya Imon de Oliveira

Biomédica pela Universidade Estadual Paulista (UNESP)

Especialista em Imunopatologia e Sorodiagnóstico pela Faculdade de Medicina da UNESP

Doutora em Imunologia pelo Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (ICB-USP)

Tatiana Ferreira Robaina

Mestre em Patologia pela Universidade Federal Fluminense (UFF)

Odontóloga pela Universidade Federal de Pelotas (UFPEL)

Thaís Porto Amadeu

Bióloga e Doutora em Morfologia pela Pós-Graduação em Biologia Humana e Experimental da UERJ

Vilma Ribeiro de Souza Varga

Graduada em Ciências Médicas pela Universidade Estadual de Campinas, SP

Residência Médica em Neurologia Clínica no Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo

(página deixada intencionalmente em branco)

Revisão Científica

Elisabeth Maróstica

Professora Adjunta do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal Fluminense
Pós-Doutorada em Ciências da Saúde (Farmacologia)

Pedro Fernandes Lara

Ricardo Martins Oliveira-Filho

Tradução

Andréia Zago Chinaglia

Pós-Doutora - Laboratório de Biologia Vascular, Instituto do Coração
(InCor) - Hospital das Clínicas - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP)
Doutora em Farmacologia pelo Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (ICB-USP)
Farmacêutica-Bioquímica pela Universidade de São Paulo (FCF-USP)

Antônio Augusto Fidalgo Neto

Mestre em Toxicologia - FIOCRUZ
Doutor em Biociências - FIOCRUZ

Patricia Lydie Voeux

Graduada em Biologia pelo Instituto de Biologia da UFRJ
Tradutora

Patrícia Dias Fernandes

Professora Associada de Farmacologia do Programa de Desenvolvimento de Fármacos do Instituto de Ciências Biomédicas (ICB) da UFRJ

Apresentação à 7ª Edição

Nesta edição, assim como nas anteriores, procuramos não apenas descrever o efeito dos fármacos, mas enfatizar os mecanismos pelos quais eles agem. Isso inclui a análise não somente em nível celular e molecular, em que o conhecimento e as técnicas estão avançando velozmente, como também ao nível dos mecanismos fisiológicos e dos distúrbios patológicos. As raízes da farmacologia encontram-se na terapêutica, cujo objetivo é aliviar os efeitos das doenças. Por isso, tentamos interligá-los nos níveis molecular e celular com a gama de efeitos benéficos e adversos que o ser humano experimenta quando faz uso de fármacos, seja por motivos terapêuticos ou outras razões. Os agentes terapêuticos apresentam alto índice de obsolescência, e novos fármacos aparecem a cada ano. O estudo dos mecanismos de ação da classe de fármacos à qual pertence um novo agente é um bom ponto de partida para entender e utilizar um novo composto de maneira inteligente.

A farmacologia é uma disciplina científica viva, com princípios próprios, cuja importância vai além de fornecer a base para o uso de fármacos em terapêutica. Nosso objetivo é proporcionar uma sólida base, não somente para futuros médicos, mas também para cientistas e profissionais de outras carreiras. Por isso, incluímos, quando apropriado, uma descrição do uso de fármacos como ferramentas para elucidar funções celulares e fisiológicas, mesmo quando os compostos não possuem uso clínico.

Os nomes de fármacos e substâncias químicas correlatas são estabelecidos pelo uso e, algumas vezes, eles possuem mais de uma denominação de uso comum. Para efeitos de prescrição, é importante o uso de denominações padrão, e procuramos aqui seguir ao máximo a lista da Organização Mundial da Saúde de medicamentos genéricos.¹ Por vezes, essas denominações confrontam-se com certos nomes familiares (p.ex. o mediador endógeno prostaglandina I₂, ou prostaciclina – que são os nomes padrão na literatura científica – recebe o nome de ‘epoprostenol’, uma denominação não familiar para a maioria dos cientistas.). Via de regra, empregamos tanto quanto possível os nomes genéricos oficiais no contexto do uso terapêutico, mas também usamos certas denominações comuns para mediadores e medicamentos familiares. Por vezes, há variações quanto ao uso entre britânicos e americanos, p.ex. adrenalina/noradrenalina e epinefrina/norepinefrina. Adrenalina e noradrenalina são os nomes oficiais nos países da União Europeia, com clara correspondência a termos como ‘noradrenérgico’, ‘receptor adrenérgico’ etc., tendo sido portanto as formas adotadas neste texto.²

A ação de um fármaco só pode ser compreendida no contexto do restante dos acontecimentos no organismo. Por isso, no início da maioria dos capítulos introduzimos uma breve discussão sobre os processos fisiológicos e bioquímicos rele-

vantes para a ação dos fármacos descritos. Em relação às estruturas químicas dos fármacos, estas só foram incluídas quando a informação era relevante para a compreensão de suas características farmacológicas e farmacocinéticas.

A organização geral do livro foi mantida, com seções cobrindo: (1) os princípios gerais da ação dos fármacos; (2) os mediadores químicos e os mecanismos celulares com os quais os fármacos interagem de modo a produzir seus efeitos terapêuticos; (3) a ação de fármacos sobre sistemas orgânicos específicos; (4) a ação de fármacos sobre o sistema nervoso; (5) a ação de fármacos usados no tratamento de doenças infecciosas e do câncer; (6) uma variedade de tópicos especiais como a variação individual dos efeitos farmacológicos, as reações adversas, os usos não médicos dos fármacos, etc. Essa organização reflete nossa crença de que a ação dos fármacos precisa ser entendida, não como uma mera descrição dos efeitos individuais dos fármacos e seu uso, mas no sentido de uma intervenção química que perturba a complexa rede de sinais químicos e celulares que estão por trás da função de qualquer organismo vivo. Além de atualizar todos os capítulos, realizamos uma reorganização do texto de diversas maneiras nos moldes do plano geral da obra, de modo a mantermos o texto conforme os modernos desenvolvimentos:

- Um novo capítulo sobre mecanismos celulares de defesa do hospedeiro (Cap. 6) foi incluído na seção sobre mecanismos celulares.
- A farmacogenética, um tópico de crescente importância para quem prescreve, é tratada em um capítulo separado (Cap. 11).
- Um novo capítulo sobre a farmacologia das purinas foi incluído (Cap. 16).
- Um novo capítulo sobre hormônios locais e outros mediadores envolvidos nas respostas inflamatórias e imunes (Cap. 17) foi incluído na seção sobre mediadores químicos, sendo que as informações sobre fármacos imunossupressores e anti-inflamatórios são apresentadas em separado (Cap. 26).
- Alguns capítulos na Seção 3 (Fármacos que afetam os grandes sistemas orgânicos) e na Seção 4 (Sistema nervoso) foram substancialmente revisados e reorganizados de modo a incluir os recentes avanços.

Apesar de a farmacologia, assim como outros segmentos da ciência biomédica, está em constante avanço graças à aquisição de novas informações, ao desenvolvimento de novos conceitos e à introdução de novos medicamentos para uso clínico, evitamos expandir a 7ª edição em relação à anterior. Retiramos algum material, incluindo fármacos que se tornaram obsoletos e teorias cujo momento passou, e fizemos largo uso do recurso de impressão em letras reduzidas com o objetivo de abranger informações mais especializadas e especulações não essenciais para a compreensão da mensagem-chave, mas que esperamos sejam úteis aos estudantes que buscam aprofundamento no assunto.

Na seleção do novo material a ser incluído, levamos em consideração não apenas agentes novos, mas também recentes acréscimos ao conhecimento básico que fundamentam o desenvolvimento de novos fármacos. Além disso, sempre que possível fornecemos um breve esboço de novos tratamentos a caminho.

¹ Na edição em português seguimos o mais fielmente possível a lista de Denominações Comuns Brasileiras (DCB) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), que regulamenta e periodicamente atualiza os nomes genéricos de fármacos no Brasil. Até o momento desta publicação, a última atualização [novembro de 2010], segundo a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 11/2010 da Anvisa, está disponível como Lista Consolidada no site <http://www.dineivicente.com/arquivos/lista.pdf>.

² Assim também no Brasil, são mais usados os termos *adrenalina* e *noradrenalina*, em vez das denominações oficiais (conforme a Anvisa) de *epinefrina* e *norepinefrina*.

A seção de Referências e Leitura Adicional que aparece ao final de cada capítulo foi atualizada e incluídos *sites* confiáveis. Breves comentários foram inseridos na maioria das referências, resumindo os principais aspectos abordados. Embora as listas não sejam de nenhum modo exaustivas, esperamos que as referências sejam úteis como caminho para a literatura visando os alunos que desejem aprofundarem-se nos tópicos tratados.

Agradecemos aos leitores que se deram ao trabalho de escrever enviando comentários construtivos e sugestões sobre a 6ª edição. Fizemos o melhor possível para incorporá-los. Comentários sobre a nova edição serão bem-vindos.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos às seguintes pessoas que nos auxiliaram e aconselharam na preparação desta edição: Professor Chris Corrigan, Professor George Haycock, Professor Jeremy Pearson, Dr. Tony Wierzbicki, Professor Martin Wilkins e

Professor Ignac Fogelman. Dr. Emma Robinson, Dr. Tony Pickering, Professor Anne Lingford-Hughes e Dr. Alistair Corbett.

Gostaríamos de registrar nossa gratidão à equipe da Elsevier que trabalhou nesta edição: Kate Dimock e sua substituta, Madelene Hyde (commissioning editor), Alexandra Mortimer (development editor), Elouise Ball (project manager), Gillian Richards (illustration manager), Peter Lamb e Antbits (freelance illustration), Lisa Sanders (freelance copyeditor), Ekliza Wright (freelance proofreader) e Lynda Swindells (freelance indexer).

Londres, 2011

H. P. Rang

M. M. Dale

J. M. Ritter

R. J. Flower

G. Henderson

Abreviações e Acrônimos

α -Me-5-HT α -metil-5-hidroxitriptamina
 α -MSH hormônio α -melanócito estimulante
12-S-HETE ácido 12-S-hidroxi-eicosatetraenóico
2-AG 2-araquidonoil glicerol
2-Me-5-HT 2-metil-5-hidroxitriptamina
4S Estudo Escandinavo de Sobrevida com Sinvastatina (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*)
5-CT 5- carboxamidotriptamina
5-HIAA ácido 5-hidroxi-indolacético
5-HT 5-hidroxitriptamina [serotonina]
8-OH-DPAT 8-hidroxi-2-(di-*n*-propilamino) tetralina
AA ácido araquidônico
AC adenilil ciclase
ACAT acil coenzima A: colesterol acil transferase
AcCoA acetil coenzima A
ACh acetilcolina
AChE acetilcolinesterase
ACTH hormônio adrenocorticotrófico (*adrenocorticotrophic hormone*)
ADH hormônio antidiurético
ADMA dimetilarginina assimétrica (*asymmetric dimethylarginine*)
ADME absorção, distribuição, metabolismo e eliminação [estudos]
ado-B12 5'-desoxiadenosilcobalamina
ADP adenosina difosfato
AF1 função de ativação 1
AF2 função de ativação 2
AGEPC acetil-gliceril-éter-fosforilcolina
AGRP proteína relacionada à agouti
AIDS síndrome da imunodeficiência adquirida (*acquired immunodeficiency syndrome*)
AIF fator indutor de apoptose (*apoptotic initiating factor*)
AINE anti-inflamatório não esteroide
AINH anti-inflamatório não hormonal
AL anestésico local
ALA ácido δ -amino levulínico
ALDH aldeído desidrogenase
AMP adenosina monofosfato
AMPA ácido α -amino-5-hidroxi-3-metil-4-isoxazol propiônico
AMPc 3',5'-adenosina monofosfato cíclico
ANF fator natriurético atrial (*atrial natriuretic factor*)
ANP peptídeo natriurético atrial (*atrial natriuretic peptide*)

AP proteína adaptadora (*adapter protein*)
Apaf-1 fator ativador 1 de proteases pró-apoptóticas (*apoptotic protease-activating factor-1*)
APC célula apresentadora de antígenos (*antigen-presenting cell*)
APP proteína precursora do amiloide (*amyloid precursor protein*)
AR aldeído redutase; receptor de androgênio (*androgen receptor*); artrite reumatoide
Arg arginina
ARJ artrite reumatoide juvenil
ASC área sob a curva (ver AUC)
AUC área sob a curva (*area under the curve*)
ASCI sensível ao ATP, insensível ao Ca^{2+} (*ATP-sensitive Ca^{2+} -insensitive*)
ASCOT Estudo Anglo-Escandinavo de Desfechos Cardíacos (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*)
ASIC canal iônico sensor de ácidos (*acid-sensing ion channel*)
AT angiotensina
AT₁ receptor de angiotensina II, subtipo 1
AT₂ receptor de angiotensina II, subtipo 2
ATIII antitrombina III
ATP adenosina trifosfato
AV átrio-ventricular
AZT zidovudina (azidotimidina)
BARK quinase do receptor β -adrenérgico (*β -adrenergic receptor kinase*)
BDNF fator neurotrófico derivado do cérebro (*brain-derived neurotrophic factor*)
B_{max} capacidade máxima de ligação (*maximal binding capacity*)
BMPR-2 receptor tipo 2 da proteína morfogenética do osso (*bone morphogenetic protein receptor type 2*)
BNP peptídeo natriurético tipo B (*B-type natriuretic peptide*)
BuChE butirilcolinesterase
CaC canal de cálcio (*calcium channel*)
cADPR ADP cíclico-ribose
CaM calmodulina
CAR receptor constitutivo de androstano (*constitutive androstane receptor*)
CARE Colesterol e Eventos Recorrentes [ensaio] (*Cholesterol and Recurrent Events*)
CAT colina-acetiltransferase

CBG globulina ligante de corticosteroides (*corticosteroid-binding globulin*)

CCK colecistoquinina

cdk quinase dependente de ciclina (*cyclin-dependent kinase*)

cDNA ácido desoxiribonucleico circular

CETP proteína de transferência de colesterol-éster (*cholesteryl ester transfer protein*)

CFTR regulador de transporte [de condutância transmembrana] da fibrose cística (*cystic fibrosis [transmembrane conductance] regulator*)

CGRP peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (*calcitonin gene-related peptide*)

ChE colinesterase

CHO ovário de hamster chinês [células de] (*chinese hamster ovary*)

CICR liberação de cálcio induzida pelo cálcio (*calcium-induced calcium release*)

CIP proteína inibidora da cdk (*cdk inhibitory protein*)

CL clearance [depuração] total de um fármaco

CNP peptídeo natriurético C (*C natriuretic peptide*)

CO monóxido de carbono

CoA coenzima A

COMT catecol-O-metil-transferase

COX ciclo-oxigenase

CREB proteína ligante responsiva ao AMPc (*cAMP response element-binding protein*)

CRF fator liberador da corticotrofina (*corticotrophin-releasing factor*)

CRH hormônio liberador da corticotrofina (*corticotrophin-releasing hormone*)

CRLR receptor semelhante ao receptor de calcitonina (*calcitonin receptor-like receptor*)

C_{eq} concentração plasmática de equilíbrio

CTL linfócito T citotóxico (*cytotoxic T lymphocyte*)

ZGQ zona do gatilho quimiorreceptora

CYP citocromo P450 [sistema]

DA doença de Alzheimer

DAAO D-aminoácido oxidase

DAG diacilglicerol

DAGL diacilglicerol lipase

DAT transportador de dopamina (*dopamine transporter*)

DC doença coronariana, débito cardíaco

DCJ doença de Creutzfeldt-Jakob

DDNRA distúrbio do desenvolvimento neural relacionado ao álcool

DBH dopamina-β-hidroxilase

DDAH dimetilarginina dimetil-amina hidrolase

DHFR diidrofolato redutase

DHMA ácido 3,4-diidroxi mandélico

DHPEG 3,4-diidroxi fenilglicol

DIT di-iodo tirosina

ARMD antirreumáticos [fármacos] modificadores de doença

DMID diabetes melito insulino-dependente [atualmente conhecido como diabetes tipo 1]

DMNID diabetes melito não-insulino-dependente [atualmente conhecido como diabetes tipo 2]

DMPP dimetil fenil piperazina

DNA ácido desoxiribonucleico

DOH fármaco oxidado [hidroxilado]

DOPA diidroxi-fenilalanina

DOPAC ácido dihidroxifenilacético (*dihydroxyphenylacetic acid*)

DPOC doença pulmonar obstrutiva crônica

DSI supressão da inibição induzida por despolarização (*depolarization-induced suppression of inhibition*)

DTMP 2-desoxitimidilato

DUMP 2-desoxiuridilato

AAE aminoácido excitatório

EC50/ED50 concentração/dose eficaz em 50% da população (*effective concentration/effective dose*)

ECA enzima conversora de angiotensina

ECG eletrocardiograma

ECP proteína catiônica do eosinófilo (*eosinophil cationic protein*)

EDHF fator hiperpolarizante derivado do endotélio (*endothelium-derived hyperpolarising factor*)

EDRF fator relaxante derivado do endotélio (*endothelium-derived relaxing factor*)

EEB encefalopatia espongiforme bovina

EEG eletroencefalograma

EET ácido epoxieicosatetraenóico

EGF fator de crescimento epidérmico (*epidermal growth factor*)

EG-VEGF fator de crescimento do endotélio vascular derivado de glândula endócrina (*endocrine gland-derived vascular endothelial growth factor*)

E_{max} efeito (resposta) máximo(a) de um fármaco

EMBP proteína básica maior de eosinófilos (*eosinophil major basic protein*)

EMT transportador endocanabinóide de membrana (*endocannabinoid membrane transporter*)

ENaC canal epitelial de sódio (*epithelial sodium [Na] channel*)

eNOS óxido nítrico sintase endotelial [NOS-III] (*endothelial NO synthase*)

epp potencial de placa terminal (*endplate potential*)

ECE efeitos colaterais extrapiramidais

peps potencial excitatório pós-sináptico

FA quinase quinase de adesão focal (*focal adhesion*)

FAAH hidrolase de amidas de ácidos graxos (*fatty acid amide hydrolase*)

FAD flavina adenina dinucleotídeo

FDUMP fluorodesoxiuridina monofosfato

Fe⁺² ferro ferroso

Fe⁺³ ferro férrico

FEC-G fator estimulante de colônias de granulócitos

FEC-GM fator estimulante de colônias de granulócitos e macrófagos	HAART terapia antirretroviral altamente ativa (<i>highly active antiretroviral therapy</i>)
FEC-M fator estimulante de colônias de macrófagos	hCG gonadotrofina coriônica humana (<i>human chorionic gonadotrophin</i>)
FeO³⁺ oxeno férrico	HCl ácido clorídrico
FGF fator de crescimento de fibroblastos (<i>fibroblast growth factor</i>)	HDAC histona desacetilase
FH2 diidrofolato	HDL lipoproteína de alta densidade (<i>high-density lipoprotein</i>)
FH4 tetraidrofolato	HDL-C colesterol ligado a lipoproteína de alta densidade (<i>high-density-lipoprotein cholesterol</i>)
FKBP proteína ligante de FK (<i>FK-binding protein</i>)	HER2 receptor-2 do fator de crescimento epidérmico humano (<i>human epidermal growth factor receptor 2</i>)
FLAP proteína ativadora da 5-lipoxigenase (<i>five-lipoxygenase activating protein</i>)	HERG gene humano relacionado ao <i>ether-a-go-go</i> (<i>human ether-a-go-go related gene</i>)
FMN flavina mononucleotídeo	HETE ácido hidroxi-eicosatetraenóico
formil-FH4 formil tetraidrofolato	hGH hormônio do crescimento humano (<i>human growth hormone</i>)
FSH hormônio foliculo estimulante (<i>follicle-stimulating hormone</i>)	HIT trombocitopenia induzida pela heparina (<i>heparin-induced thrombocytopenia</i>)
FXR receptor farnesóide [ácido biliar]	HIV vírus da imunodeficiência humana (<i>human immunodeficiency virus</i>)
G6PD glicose 6-fosfato desidrogenase	HLA antígeno de histocompatibilidade
GABA ácido gama aminobutírico	HMG-CoA 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A
GAD descarboxilase do ácido glutâmico (<i>glutamic acid decarboxylase</i>)	HnRNA RNA nuclear heterólogo (<i>heterologous nuclear RNA</i>)
GC guanilato ciclase	HPETE [ácido] hidroperoxieicosatetraenoico
GDP guanosina difosfato	HSP proteína de choque térmico (<i>heat shock protein</i>)
GH hormônio do crescimento (<i>growth hormone</i>)	HVA ácido homovanílico
GHB γ -hidroxibutirato	IAP proteína inibidora de apoptose (<i>inhibitor apoptosis protein</i>)
GHRF fator liberador do hormônio do crescimento (<i>growth hormone-releasing factor</i>)	IC50 concentração que causa inibição em 50% da população
GHRH hormônio liberador do hormônio do crescimento (<i>growth hormone-releasing hormone</i>)	ICAM molécula de adesão intercelular (<i>intercellular adhesion molecule</i>)
GI gastrointestinal	ECI enzima conversora de interleucina
GIP polipeptídeo inibitório gástrico (<i>gastric inhibitory polypeptide</i>)	ICSH hormônio estimulante das células intersticiais (<i>interstitial cell-stimulating hormone</i>)
GIRK canal de potássio retificador de entrada associado à proteína G (<i>G-protein-sensitive inward-rectifying K⁺ [channel]</i>)	IFN interferona
Gla ácido γ -carboxi-glutâmico	Ig imunoglobulina
GLP peptídeo glucagon-símile (<i>glucagon-like peptide</i>)	IGF fator de crescimento insulina-símile (<i>insulin-like growth factor</i>)
Glu ácido glutâmico	IL interleucina
GMPc guanosina monofosfato cíclico	IMC índice de massa corporal
GnRH hormônio liberador de gonadotrofina (<i>gonadotrophin releasing hormone</i>)	Ink inibidores de quinases
GP glicoproteína	iNOS sintase de óxido nítrico induzível (<i>inducible NO synthase</i>)
GPCR receptor acoplado à proteína G (<i>G-protein-coupled receptor</i>)	INR índice normalizado internacional (<i>international normalised ratio</i>)
GPL glicerofosfolípídeo	IP inositol fosfato
GRE elemento de resposta a glicocorticoides (<i>glucocorticoid response element</i>)	IP₃ inositol trifosfato
GRK quinase de GPCR	IP₃R receptor de inositol trifosfato
GSH glutationa	IP₄ inositol tetrafosfato
GSSH glutationa oxidada	ppsi potencial pós-sináptico inibitório
GTP guanosina trifosfato	pips potencial inibitório pós-sináptico
H₂O₂ peróxido de hidrogênio	
Ha hidrocarboneto aromático	

IRS substrato do receptor de insulina (<i>insulin receptor substrate</i>)	MHPG 3-hidroxi-4-metoxi-fenilglicol
ISI ndice de sensibilidade internacional	MIT monoiodotirosina
ISIS Estudo Internacional de Sobrevidancia ao Infarto do Miocárdio (<i>International Study of Infarct Survival</i>)	MLCK quinase da cadeia leve da miosina (<i>myosin light-chain kinase</i>)
ISO isoprenalina	MPTP 1-metil-4-fenil-1,2,3,5-tetraidropiridina
IUPHAR Unio Internacional de Ciências Farmacológicas (<i>International Union of Pharmacological Sciences</i>)	MR receptor de mineralocorticoide
K_{ACh} canal de potássio sensível  ACh	mRNA ácido ribonucleico mensageiro
K_{ATP} canal de potássio sensível ao ATP [ativador]	MRSA <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina (<i>meticillin-resistant Staphylococcus aureus</i>)
KIP proteína inibidora de quinase (<i>kinase inhibitory protein</i>)	MSH hormônio melanotrfico (<i>melanocyte-stimulating hormone</i>)
LC locus ceruleus	MTHF metiltetraidrofolato
LCAT lecitina colesterol acil transferase	NA noradrenalina [norepinefrina]
LD50 dose letal para 50% da populao	NAADP cido nicotínico dinucleotídeo fosfato
LDL lipoproteína de baixa densidade (<i>low-density-lipoprotein</i>)	NaC canal de sódio controlado por voltagem
LDL-C colesterol ligado à lipoproteína de baixa densidade (<i>low-density-lipoprotein cholesterol</i>)	nAChR receptor nicotínico da acetilcolina
LES lúpus eritematoso sistêmico	NAD nicotinamida adenina dinucleotídeo
LGC canal de cátion controlado por ligantes (<i>ligand-gated cation channel</i>)	NADH nicotinamida adenina dinucleotídeo reduzida
LH hormônio luteinizante (<i>luteinizing hormone</i>)	NADPH nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato reduzida
HBPM heparina de baixo peso molecular	NANC não noradrenérgico, não colinérgico
L-NAME N ^G -nitro-L-arginina metil ster	NAPBQI N-acetil-p-benzoquinona-imina
L-NMMA N ^G -monometil-L-arginina	NAPE N-acil-fosfatidiletanolamina
QTL QT longo [canal, síndrome]	NASA Administrao Nacional Aeroespacial (<i>National Aeronautics and Space Administration</i>)
LSD dietilamida do ácido lisérgico (<i>lysergic acid diethylamide</i>)	NAT N-acil transferase
LT leucotrieno	NCX transportador de troca Na ⁺ -Ca ²⁺ (<i>Na⁺-Ca²⁺ exchange transporter</i>)
LTP potencializao de longo prazo (<i>long-term potentiation</i>)	NET transportador de norepinefrina (<i>norepinephrine transporter</i>)
LXR receptor hepático de oxisterol (<i>liver oxysterol receptor</i>)	NF fator nuclear (<i>nuclear factor</i>)
liso-PAF lisogliceril-fosforilcolina (PAF = fator ativador de plaquetas, <i>platelet activating factor</i>)	NFB fator nuclear kappa B (<i>nuclear factor kappa B</i>)
mAB anticorpo monoclonal (<i>monoclonal antibody</i>)	NGF fator de crescimento neural (<i>neural growth factor</i>)
CAM concentrao alveolar mínima	nGRE elemento de resposta negativa a glicocorticoides (<i>negative glucocorticoid response element</i>)
mAChR receptor muscarínico de acetilcolina	NIS simportador Na ⁺ /I ⁻
MAGL monoacil-glicerol lipase	NK <i>natural killer</i> [célula]
MAO monoamino oxidase	NM normetanefrina
IMAO inibidor(es) da monoamino oxidase	NMDA N-metil-D-aspartato
MAP proteína ativada por mitógenos (<i>mitogen-activated protein</i>)	nNOS sintase do óxido nítrico neuronal [NOS-I] (<i>neuronal NO synthase</i>)
MAPK proteína-quinase ativada por mitógenos (<i>mitogen-activated protein kinase</i>)	NNT número necessário para tratar
MCP proteína quimiotxica de monócitos (<i>monocyte chemoattractant protein</i>)	NO xido nítrico
MDMA metilenodioximetanfetamina [‘ecstasy’]	NOS xido nítrico sintase
MEC matriz extracelular	NPR receptor de peptídeo natriurético (<i>natriuretic peptide receptor</i>)
MeNA metilnoradrenalina	NPY neuropeptídeo Y
MGluR receptor metabotrópico para o glutamato	NMR núcleo magno da rafe
MHC complexo principal de histocompatibilidade (<i>major histocompatibility complex</i>)	NRPG núcleo reticular paragigantocelular
MHPEG 3-metoxi-4-hidroxi-fenilglicol	ODQ 1H-[1,2,4]-oxadiazol-[4,3-]-quinolaxin-1-one
	OMS Organizao Mundial da Saúde
	OPG osteoprotegerina

oxLDL lipoproteína de baixa densidade oxidada (*oxidised low-density lipoprotein*)

PA ácido fosfatídico

PABA ácido *p*-aminobenzóico

P_{ACO2} pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial

PAF fator ativador de plaquetas (*platelet-activating factor*)

PAG matéria cinzenta periaquedutal (*periaqueductal grey [matter]*)

PAH ácido *p*-amino-hipúrico

PAI inibidor do ativador do plasminogênio (*plasminogen activator inhibitor*)

PAMP padrão molecular associado ao patógeno (*pathogen-associated molecular pattern*)

PA_{O2} pressão parcial de oxigênio no sangue arterial

PAR receptor ativado por protease (*protease-activated receptor*)

PARP poli-[ADP-ribose]-polimerase

PC fosforilcolina

PCPA *p*-clorofenilalanina

DP doença de Parkinson

PDE fosfodiesterase

PDGF fator de crescimento derivado de plaquetas (*platelet-derived growth factor*)

PDS pendrina; deslocamento despolarizante paroxístico (*paroxysmal depolarising shift*)

PE fosfatidiletanolamina

PECAM molécula de adesão celular plaqueta-endotélio (*platelet endothelium cell adhesion molecule*)

P&D pesquisa e desenvolvimento

PFE pico de fluxo expiratório

PEG polietilenoglicol

PG prostaglandina

PGE prostaglandina E

PGI₂ prostaciclina [prostaglandina I₂]

PI fosfatidilinositol

PIN proteína inibitória de nNOS

PIP₂ fosfatidilinositol bisfosfato

PKA proteína quinase A

PKC proteína quinase C

PKK proteína quinase dependente de GMPc

PL fosfolípídeo

PLA₂ fosfolipase A2

PLC fosfolipase C

PLCβ fosfolipase Cβ

PLD fosfolipase D

Plk quinase Polo-símile (*Polo-like kinase*)

PLTP proteína de transferência de fosfolípídeos (*phospholipid transfer protein*)

PMCA Ca²⁺-ATPase de membrana plasmática (*plasma membrane Ca²⁺-ATPase*)

PMN nociceptor polimodal (*polymodal nociceptor*)

PNMT feniletanolamina N-metil transferase

P_{O2} pressão parcial de oxigênio

POMC pré-pró-opiomelanocortina

PPADS piridoxal-fosfato-6-azofenil-2',4'-dissulfonato

PPAR receptor ativado por proliferador de peroxissomo (*peroxisome proliferator-activated receptor*)

PRF fator liberador de prolactina (*prolactin-releasing factor*)

PRIF fator inibidor da liberação de prolactina (*prolactin release-inhibiting factor*)

Pro-CCK pró-colecistoquinina

pS picosiemens

PTH paratormônio (*parathyroid hormone*)

PTZ pentilenotetrazol

PUFA ácido graxo poli-insaturado (*polyunsaturated fatty acid*)

PUVA psoraleno mais ultravioleta A (*psoralen plus ultraviolet A*)

QALY ano de vida ajustado por qualidade de vida (*quality-adjusted life year*)

RAMP proteína modificadora da atividade de receptor (*receptor activity-modifying protein*)

RANK ativador de receptor do fator nuclear kappa B (*receptor activator of nuclear factor kappa B*)

RANKL ligante de RANK

RANTES regulado na ativação expresso e secretado pela célula T [quimiocina] (*regulated on activation normal T-cell expressed and secreted*)

RAR receptor de ácido retinoico

Rb retinoblastoma

RE retículo endoplasmático; receptor de estrogênio

REM movimento rápido dos olhos [sono] (*rapid eye movement*)

RG receptor de glicocorticoide

RGS regulador de sinalização da proteína G (*regulator of G-protein signalling*)

RIMA inibidor reversível da monoamino oxidase tipo A (*reversible inhibitor of the A-isoform of monoamine oxidase*)

RNA ácido ribonucleico

RNAi interferência de ácido ribonucleico

ROS espécies reativas de oxigênio (*reactive oxygen species*)

rRNA ácido ribonucleico ribossômico

RS retículo sarcoplasmático

RTI inibidor da transcriptase reversa (*reverse transcriptase inhibitor*)

RTK receptor de tirosina quinase

RXR receptor do retinoide X

RyR receptor de rianodina

SA sinoatrial

SAF síndrome alcoólica fetal

HSA hemorragia subaracnoide

SCF fator de célula-tronco (*stem cell factor*)

SCID imunodeficiência combinada grave (*severe combined immunodeficiency*)

SERCA ATPase do retículo sarcoplasmático/endoplasmático (<i>sarcoplasmic/endoplasmic reticulum ATPase</i>)	TNF fator de necrose tumoral (<i>tumour necrosis factor</i>)
SERM modulador seletivo do receptor de estrógenos (<i>selective estrogen receptor modulator</i>)	TNFR receptor do fator de necrose tumoral
SERT transportador de serotonina (<i>serotonin transporter</i>)	TP tempo de protrombina
SG substância gelatinosa	tPA ativador do plasminogênio tissular (<i>tissue plasminogen activator</i>)
SH sulfidril [p. ex., grupo -SH]	TPE terapia por eletrochoque
siRNA molécula pequena [curta] de RNA interferente (<i>small [short] interfering ribonucleic acid</i>) (ver também sRNAi , adiante)	TR receptor tireoidiano
SNAP S-nitroso-acetil-penicilamina	TRAIL ligante indutor de apoptose relacionado ao fator de necrose tumoral- α (<i>tumour necrosis factor-α-related apoptosis-inducing ligand</i>)
SNC sistema nervoso central	TRH terapia de reposição hormonal; hormônio liberador de tireotrofina (<i>thyrotrophin-releasing hormone</i>)
SNOG S-nitrosoglutamina	tRNA ácido ribonucleico transportador
SNP sistema nervoso periférico	TRP potencial de receptor transitório [canal] (<i>transient receptor potential</i>)
ISRSN inibidor seletivo da recaptura de serotonina e noradrenalina	TRPV1 receptor 1 vaniloide potencial de receptor transitório (<i>transient receptor potential vanilloid receptor 1</i>)
SOC canal de cálcio controlado pelo estoque (<i>store-operated calcium channel</i>)	TSH hormônio tireoestimulante (<i>thyroid-stimulating hormone</i>)
SOD superóxido dismutase	TSV taquicardia supraventricular
SP substância P	TTPA tempo de tromboplastina parcialmente ativada
sRNAi molécula curta de RNA de interferência (<i>small ribonucleic acid interference</i>) (ver também siRNA anteriormente)	TTX tetrodotoxina
SRS-A substância de reação lenta da anafilaxia (<i>slow-reacting substance of anaphylaxis</i>)	TX tromboxano
ISRS inibidor seletivo da recaptação de serotonina	TXA₂ tromboxano A ₂
STX saxitoxina	TXSI inibidor da síntese de TXA ₂ (<i>TXA₂ synthesis inhibitor</i>)
SUR receptor de sulfonilureia	UCP proteína desacopladora (<i>uncoupling protein</i>)
SXR receptor de xenobiótico	UDP uridina difosfato
T₃ triiodotironina	UDPGA ácido uridina difosfato glicurônico
T₄ tiroxina	UMP uridina monofosfato
TBG globulina ligante de tiroxina (<i>thyroxin binding globulin</i>)	vCJD variante da doença de Creutzfeldt-Jakob
TC tubocurarina	V_d volume de distribuição
ADT antidepressivo tricíclico	VDCC canal de cálcio dependente de voltagem (<i>voltage-dependent calcium channel</i>)
TDAH transtorno do déficit de atenção/hiperatividade	VDR receptor da vitamina D
TEA tetraetilamônio	VEF1 volume expiratório forçado em 1 segundo
TF fator de transcrição (<i>transcription factor</i>)	VEGF fator de crescimento do endotélio vascular (<i>vascular endothelium growth factor</i>)
TFG taxa de filtração glomerular	VGCC canal de cálcio controlado por voltagem (<i>voltage-gated calcium channel</i>)
TGF fator transformador do crescimento (<i>transforming growth factor</i>)	VHeFT Vasodilator Heart Failure Trial [ensaio clínico]
TGI trato gastrointestinal	VIP peptídeo intestinal vasoativo (<i>vasoactive intestinal peptide</i>)
Th célula T auxiliar (<i>helper</i>)	VLA antígeno muito tardio (<i>very late antigen</i>)
THC Δ^9 -tetraidrocanabinol	VLDL lipoproteína de densidade muito baixa (<i>very-low-density lipoprotein</i>)
Thp precursor da célula T auxiliar	VMA ácido vanilil mandélico
TIMI Trombólise no Infarto do Miocárdio (<i>Trombolysis in Myocardial Infarction</i>) [ensaio clínico]	VMAT transportador vesicular de monoaminas (<i>vesicular monoamine transporter</i>)
TIMPs inibidores teciduais de metaloproteinases (<i>tissue inhibitors of metalloproteinases</i>)	VOCC canal de cálcio sensível a voltagem (<i>voltage-operated calcium channel</i>)
TLR receptor Toll (<i>Toll receptor</i>)	WOSCOPS West of Scotland Coronary Prevention Study [ensaio clínico]

Seção 1: Princípios gerais

1. O Que é Farmacologia? 1

- Considerações gerais 1
- O que é um fármaco? 1
- Origens e antecedentes 1
- Farmacologia nos séculos XX e XXI 2
 - Princípios terapêuticos alternativos 2
 - O advento da biotecnologia 3
 - Farmacologia hoje 3

2. Como Agem os Fármacos: Princípios Gerais 6

- Considerações gerais 6
- Introdução 6
- Alvos proteicos para ligação de Fármacos 6
 - Receptores farmacológicos 6
 - Especificidade dos fármacos 7
 - Classificação de receptores 8
 - Interações fármaco-receptor 8
 - Antagonismo competitivo 10
 - Agonistas parciais e conceito de Eficácia 12
- Antagonismo e sinergismo Farmacológico 15
 - Antagonismo químico 15
 - Antagonismo farmacocinético 15
 - Bloqueio da relação receptor-efetador 15
 - Antagonismo fisiológico 15
- Dessensibilização e taquifilaxia 15
- Aspectos quantitativos das interações fármaco-receptor 17
 - Natureza dos efeitos farmacológicos 18

3. Como Agem os Fármacos: Aspectos Moleculares 20

- Considerações gerais 20
- Alvos para a ação de fármacos 20
 - Receptores 20
 - Canais iônicos 20
 - Enzimas 21
 - Proteínas transportadoras 21
- Proteínas receptoras 23
 - Isolamento e clonagem de receptores 23
 - Tipos de receptor 23
 - Estrutura molecular dos receptores 25
 - Tipo 1: canais iônicos controlados por ligantes 26
 - Tipo 2: receptores acoplados à proteína G 28
 - Tipo 3: receptores ligados a quinases e receptores correlatos 37
 - Tipo 4: receptores nucleares 40
- Canais iônicos como alvos de fármacos 43
 - Seletividade iônica 43
 - Mecanismo de comporta 43
 - Arquitetura molecular dos canais iônicos 44
 - Farmacologia dos canais iônicos 44
- Controle da expressão de receptores 44
- Receptores e doenças 45

4. Mecanismos de Ação dos Fármacos: Aspectos Celulares – Excitação, Contração e Secreção 49

- Considerações gerais 49
- Regulação do cálcio intracelular 49

- Mecanismos de entrada de cálcio 49
- Mecanismos de extrusão de cálcio 51
- Mecanismos de liberação de cálcio 52
- Calmodulina 52
- Excitação 53
 - Célula "em repouso" 53
 - Eventos elétricos e iônicos responsáveis pelo potencial de ação 54
 - Função dos canais 55
- Contração muscular 59
 - Músculo esquelético 59
 - Músculo cardíaco 59
 - Músculo liso 60
- Liberação de mediadores químicos 61
 - Exocitose 62
 - Mecanismos de liberação não vesicular 63
 - Transporte epitelial de íons 63

5. Proliferação, Apoptose, Reparo e Regeneração Celular 66

- Considerações gerais 66
- Proliferação celular 66
 - O ciclo celular 66
 - Interações entre células, fatores de crescimento e matriz extracelular 68
- Angiogênese 70
- Apoptose e remoção celular 70
 - Alterações morfológicas na apoptose 71
 - Os principais participantes da apoptose 71
 - Vias da apoptose 71
- Implicações fisiopatológicas 72
 - Reparo e cura 73
 - Hiperplasia 73
 - Crescimento, invasão e metástases de tumores 73
 - Células-tronco e regeneração 73
- Perspectivas terapêuticas 74
 - Mecanismos apoptóticos 74
 - Angiogênese e metaloproteinases 75
 - Regulação do ciclo celular 75

6. Mecanismos Celulares: Defesa do Hospedeiro 77

- Considerações gerais 77
- Introdução 77
- A resposta imune inata 77
 - Reconhecimento do patógeno 77
- Resposta imune adaptativa 82
 - A fase de indução 82
 - A fase efetora 84
- Respostas sistêmicas na inflamação 86
 - O papel do sistema nervoso na inflamação 86
 - Respostas inflamatórias e imunológicas indesejadas 87
 - O desfecho da resposta inflamatória 87

7. Métodos e Medidas em Farmacologia 89

- Considerações gerais 89
- Ensaio biológico 89
 - Sistemas de testes biológicos 89
 - Princípios gerais dos ensaios biológicos 90
- Modelos animais de doenças 92
 - Modelos animais genéticos e transgênicos 93
- Estudos farmacológicos em humanos 93
- Ensaio clínico 94
 - Evitando tendenciosidades 95

- Tamanho da amostra 95
- Mensuração dos resultados clínicos 96
- Enfoques baseados em frequência e bayesiano 96
- Placebos 96
- Metanálise 97
- Balanco de riscos e benefícios 97

8. Absorção e Distribuição de Fármacos 99

- Considerações gerais 99
- Introdução 99
- Processos físicos envolvidos na translocação das moléculas do fármaco 99
 - Movimento das moléculas de fármacos através das barreiras celulares 99
- Ligação de fármacos a proteínas plasmáticas 103
- Partição na gordura corporal e em outros tecidos 105
- Absorção de fármacos e vias de administração 106
 - Administração oral 106
 - Administração sublingual 108
 - Administração retal 108
 - Aplicação em superfícies epiteliais 108
 - Administração por inalação 109
 - Administração por injeção 109
- Distribuição dos fármacos no organismo 110
 - Compartimentos líquidos do organismo 110
 - Volume de distribuição 111
- Sistemas especiais de liberação de fármacos 111
 - Microesferas biologicamente erodíveis 112
 - Pró-fármacos 112
 - Conjugados anticorpo-fármaco 113
 - Acondicionamento em lipossomas 113
 - Dispositivos revestidos implantáveis 113

9. Metabolismo e Eliminação de Fármacos 115

- Considerações gerais 115
- Introdução 115
- Metabolismo dos fármacos 115
 - Reações de fase 1 115
 - Reações de fase 2 117
 - Estereosseletividade 117
 - Inibição do p450 118
 - Indução de enzimas microssômicas 118
 - Metabolismo de primeira passagem (pré-sistêmico) 118
 - Metabólitos farmacologicamente ativos 118
- Eliminação de fármacos e seus metabólitos 119
 - Eliminação biliar e circulação êntero-hepática 119
 - Eliminação renal de fármacos e seus metabólitos 119

10. Farmacocinética 123

- Considerações gerais 123
- Introdução: definição e aplicações da farmacocinética 123
 - Aplicações da farmacocinética 123
 - Objetivo deste capítulo 124
- Eliminação de fármacos expressa em termos de depuração 124
- Modelo de compartimento único 125
 - Efeitos de administrações repetidas 126
 - Efeitos da variação na velocidade de absorção 126
- Modelos cinéticos mais complexos 127
 - Modelo de dois compartimentos 128
 - Cinética de saturação 128

- Farmacocinética populacional 129
- Limitações da farmacocinética 129

11. Farmacogenética, Farmacogenômica e "Medicina Personalizada" 132

- Considerações gerais 132
- Introdução 132
- Genética elementar relevante 132
- Distúrbios farmacocinéticos de gene único 133
 - Deficiência de colinesterase plasmática 133
 - Porfiria aguda intermitente 134
 - Deficiência de acetilação de fármacos 134
 - Ototoxicidade por aminoglicosídeos 135
- Fármacos terapêuticos e testes farmacogenômicos clinicamente disponíveis 135
 - Testes do gene hla 135
 - Testes gênicos relacionados com o metabolismo de fármacos 135
 - Testes genéticos relativos a alvos farmacológicos 137
 - Testes genéticos combinados (metabolismo e alvo) 137
- Conclusões 137

Seção 2: Mediadores químicos

12. Mediadores Químicos e Sistema Nervoso Autônomo 139

- Considerações gerais 139
- Aspectos históricos 139
- O sistema nervoso autônomo 140
 - Bases anatômicas e fisiológicas 140
 - Transmissores no sistema nervoso autônomo 141
- Alguns princípios gerais da transmissão química 143
 - Princípio de dale 143
 - Supersensibilidade por deservação 143
 - Modulação pré-sináptica 144
 - Modulação pós-sináptica 144
 - Outros transmissores (além da acetilcolina e da norepinefrina) 145
 - Cotransmissão 145
 - Término da ação dos transmissores 147
- Etapas básicas da transmissão neuroquímica: sítios de ação dos fármacos 149

13. Transmissão Colinérgica 151

- Considerações gerais 151
- Ações muscarínicas e nicotínicas da acetilcolina 151
- Receptores da acetilcolina 151
 - Receptores nicotínicos 151
 - Receptores muscarínicos 153
- Fisiologia da transmissão colinérgica 154
 - Síntese e liberação de acetilcolina 154
 - Eventos elétricos da transmissão nas sinapses colinérgicas rápidas 156
- Efeitos de fármacos sobre a transmissão colinérgica 157
 - Fármacos que afetam os receptores muscarínicos 157
 - Fármacos que afetam os gânglios autônomos 161
 - Fármacos bloqueadores neuromusculares 163

- Fármacos que agem em nível pré-sináptico 167
- Fármacos que intensificam a transmissão colinérgica 168
- Outros fármacos que intensificam a transmissão colinérgica 172

14. Transmissão Noradrenérgica 174

- Considerações gerais 174
- Catecolaminas 174
- Classificação dos receptores adrenérgicos 174
- Fisiologia da transmissão noradrenérgica 175
 - O neurônio noradrenérgico 175
 - Captura e degradação das catecolaminas 178
- Fármacos que agem sobre a transmissão noradrenérgica 181
 - Fármacos que agem em receptores adrenérgicos 181
 - Fármacos que afetam os neurônios noradrenérgicos 190

15. 5-Hidroxitriptamina e a Farmacologia da Cefaleia 194

- Considerações gerais 194
- 5-hidroxitriptamina 194
 - Distribuição, biossíntese e degradação 194
 - Efeitos farmacológicos 194
 - Classificação dos receptores da 5-HT 195
 - Fármacos que atuam em receptores de 5-HT 196
- Enxaqueca e outras condições clínicas com envolvimento da 5-HT 199
 - Enxaqueca e fármacos antieméticos 199
 - Síndrome carcinóide 202
 - Hipertensão pulmonar 203

16. Purinas 204

- Considerações gerais 204
- Introdução 204
- Receptores purinérgicos 204
- Adenosina como mediador 204
 - Adenosina e o sistema cardiovascular 205
 - Adenosina e asma 205
 - Adenosina no SNC 206
- ADP como mediador 206
 - ADP e plaquetas 206
- ATP como mediador 207
 - ATP como neurotransmissor 207
 - ATP na nocicepção 207
 - ATP na inflamação 207
- Perspectivas futuras 207

17. Hormônios Locais, Citocinas, Lipídeos Biologicamente Ativos, Aminoácidos e Peptídeos 208

- Considerações gerais 208
- Introdução 208
- Citocinas 208
 - Interleucinas 208
 - Quimiocinas 210
 - Interferonas 210
- Histamina 210
 - Síntese e armazenamento da histamina 211
 - Liberção de histamina 211
 - Receptores de histamina 211
 - Ações 211

- Eicosanóides 212
 - Observações gerais 212
 - Estrutura e biossíntese 212
 - Prostanóides 213
 - Leucotrienos 215
 - Lipoxinas e resolvinas 217
- Fator de ativação de plaquetas 217
 - Ações e função na inflamação 217
- Bradicinina 217
 - Fonte e formação de bradicinina 217
 - Metabolismo e inativação da bradicinina 218
 - Receptores de bradicinina 218
 - Ações e papel da bradicinina na inflamação 219
- Óxido nítrico 219
- Neuropeptídeos 219
- Comentários finais 219

18. Canabinóides 221

- Considerações gerais 221
- Canabinóides derivados de plantas e seus efeitos farmacológicos 221
 - Efeitos farmacológicos 221
 - Farmacocinética e aspectos analíticos 222
 - Efeitos adversos 222
 - Tolerância e dependência 222
- Receptores canabinóides 222
- Endocanabinóides 223
 - Biossíntese dos endocanabinóides 223
 - Término do sinal endocanabinoide 224
 - Mecanismos fisiológicos 225
 - Envolvimento patológico 225
- Canabinóides sintéticos 225
- Aplicações clínicas 226

19. Peptídeos e Proteínas como Mediadores 228

- Considerações gerais 228
- Introdução 228
- Aspectos históricos 228
- Princípios gerais da farmacologia de peptídeos 228
 - Estrutura peptídica 228
 - Tipos de mediadores peptídicos 228
 - Peptídeos no sistema nervoso: comparação com os transmissores convencionais 229
- Biossíntese e regulação dos peptídeos 231
 - Precusores peptídicos 231
 - Diversidade dentro das famílias de peptídeos 232
 - Trânsito e secreção de peptídeos 233
- Antagonistas de peptídeos 234
- Proteínas e peptídeos como fármacos 234
- Comentários finais 235

20. Óxido Nítrico 237

- Considerações gerais 237
- Introdução 237
- Biossíntese do óxido nítrico e seu controle 237
- Degradação e transporte do óxido nítrico 239
- Efeitos do óxido nítrico 240
- Enfoques terapêuticos 242
 - Óxido nítrico 242
 - Doadores/precusores de óxido nítrico 242
 - Inibição da síntese de óxido nítrico 242
 - Potencialização do óxido nítrico 243
- Condições clínicas em que o óxido nítrico pode ser relevante 243

Seção 3: Fármacos que afetam os grandes sistemas orgânicos

21. O Coração 246

- Considerações gerais 246
- Introdução 246
- Fisiologia da função cardíaca 246
 - Frequência e ritmo cardíacos 246
 - Contração cardíaca 249
 - Consumo de oxigênio pelo miocárdio e fluxo sanguíneo coronariano 250
- Controle autônomo do coração 251
 - Sistema simpático 251
 - Sistema parassimpático 252
 - Peptídeos natriuréticos cardíacos 252
- Cardiopatia isquêmica 253
 - Angina 253
 - Infarto do miocárdio 253
- Fármacos que afetam a função cardíaca 254
 - Fármacos antiarrítmicos 254
 - Fármacos que aumentam a contração do miocárdio 258
 - Fármacos antianginosos 259

22. O Sistema Vascular 265

- Considerações gerais 265
- Introdução 265
- Estrutura e função do sistema vascular 265
- Controle do tônus da musculatura lisa vascular 266
 - Endotélio vascular 266
 - Sistema renina-angiotensina 270
- Fármacos vasoativos 271
 - Fármacos vasoconstritores 271
 - Fármacos vasodilatadores 271
- Usos clínicos dos fármacos vasoativos 277
 - Hipertensão sistêmica 277
 - Insuficiência cardíaca 278
 - Choque e estados hipotensivos 280
 - Doença vascular periférica 281
 - Doença de raynaud 281
 - Hipertensão pulmonar 282

23. Aterosclerose e Metabolismo das Lipoproteínas 285

- Considerações gerais 285
- Introdução 285
- Aterogênese 285
- Transporte de lipoproteínas 286
 - Dislipidemia 286
- Prevenção da doença ateromatosa 288
- Fármacos redutores de lipídeos 288
 - Estatinas: inibidores da HMG-COA redutase 289
 - Fibratos 290
 - Fármacos que inibem a absorção do colesterol 290
 - Ácido nicotínico 291
 - Derivados de óleo de peixe 291

24. Hemostasia e Trombose 294

- Considerações gerais 294
- Introdução 294
- Coagulação sanguínea 294
 - Cascata da coagulação 294

- Endotélio vascular na hemostasia e na trombose 296
- Fármacos que atuam na cascata da coagulação 297
 - Defeitos da coagulação 297
 - Trombose 298
- Adesão e ativação de plaquetas 302
 - Fármacos antiplaquetários 302
- Fibrinólise (trombólise) 305
 - Fármacos fibrinolíticos 306
 - Fármacos antifibrinolíticos e hemostáticos 307

25. Sistema Hematopoético e o Tratamento da Anemia 309

- Considerações gerais 309
- Introdução 309
- Sistema hematopoiético 309
- Tipos de anemia 309
- Agentes hematínicos 309
 - Ferro 310
 - Ácido fólico e vitamina B12 311
- Fatores de crescimento hematopoiéticos 314
 - Eritropoietina 314
 - Fatores estimulantes de colônias (CSFS) 315
- Anemia hemolítica 315
 - Hidroxycarbamida 316

26. Fármacos Anti-inflamatórios e Imunossupressores 318

- Considerações gerais 318
- Inibidores da ciclo-oxigenase 318
 - Mecanismo de ação 319
 - Efeitos farmacológicos 321
 - Efeitos terapêuticos 321
 - Alguns AINEs e coxibes importantes 323
- Fármacos antirreumáticos 326
 - Fármacos antirreumáticos modificadores da doença 327
 - Fármacos imunossupressores 328
- Fármacos anticitocinas e outros biofármacos 330
- Fármacos usados na gota 331
- Antagonistas da histamina 332
- Possíveis avanços futuros 333

27. Sistema Respiratório 336

- Considerações gerais 336
- Fisiologia da respiração 336
 - Controle da respiração 336
 - Regulação da musculatura, dos vasos e das glândulas das vias aéreas 336
- Doença pulmonar e seu tratamento 337
 - Asma brônquica 337
 - Fármacos usados em prevenção e tratamento da asma 339
 - Asma aguda grave (estado de mal asmático) 343
- Emergências alérgicas 343
- Doença pulmonar obstrutiva crônica 344
- Surfactantes 345
- Tosse 345

28. O Rim 347

- Considerações gerais 347
- Introdução 347
- Visão geral da função renal 347
- Estrutura e função do néfron 347
 - Função tubular 347

- Equilíbrio ácido-básico 352
- Equilíbrio do potássio 352
- Eliminação de moléculas orgânicas 352
- Peptídeos natriuréticos 352
- Prostaglandinas e função renal 353
- Fármacos que atuam sobre o rim 353
 - Diuréticos 353
- Fármacos que alteram o pH da urina 356
- Fármacos que alteram a eliminação de moléculas orgânicas 357
- Fármacos usados na insuficiência renal 357
 - Hiperfosfatemia 358
 - Hipercalcemia 358
- Fármacos usados em distúrbios do trato urinário 358

29. Trato Gastrointestinal 360

- Considerações gerais 360
- Inervação e hormônios do trato gastrointestinal 360
 - Controle neuronal 360
 - Controle hormonal 360
- Secreção gástrica 360
 - Regulação da secreção de ácido pelas células parietais 360
 - Coordenação dos fatores que regulam a secreção ácida 362
 - Fármacos usados para inibir ou neutralizar a secreção de ácido gástrico 362
 - Tratamento da infecção pelo *Helicobacter pylori* 364
 - Fármacos que protegem a mucosa 365
- Vômito 365
 - Mecanismo reflexo do vômito 365
 - Fármacos antieméticos 365
- Motilidade do trato gastrointestinal 367
 - Purgativos 367
 - Fármacos que aumentam a motilidade gastrointestinal 368
 - Agentes antidiarreicos 369
 - Agentes antimotilidade e espasmolíticos 369
- Fármacos para doença intestinal crônica 370
- Fármacos que afetam o sistema biliar 370
- Rumos futuros 370

30. Controle da Glicemia e Tratamento Farmacêutico da Diabetes Mellitus 372

- Considerações gerais 372
- Introdução 372
- Controle da glicemia 372
- Hormônios das ilhotas pancreáticas 372
 - Insulina 372
 - Glucagon 376
 - Somatostatina 376
 - Amilina (polipeptídeo amiloide das ilhotas) 377
 - Incretinas 377
- Diabetes mellitus 377
 - Tratamento do diabetes mellitus 378
 - Novos fármacos antidiabéticos em potencial 382

31. Obesidade 385

- Considerações gerais 385
- Introdução 385
 - Definição de obesidade 385
- Mecanismos homeostáticos que controlam o balanço calórico 385

- Papel do intestino e de outros hormônios na regulação do peso corporal 385
- Curcitos neurológicos que controlam o peso corporal e o comportamento alimentar 388
- Obesidade como problema de saúde 389
 - Fisiopatologia da obesidade humana 389
 - Obesidade como alteração do controle homeostático do balanço calórico 390
 - Fatores genéticos e obesidade 390
- Enfoques farmacológicos do problema da obesidade 391
 - Sibutramina 391
 - Orlistate 392
- Novos enfoques da terapia da obesidade 392

32. A Hipófise e o Córtex da Suprarrenal 394

- Considerações gerais 394
- A glândula hipófise 394
 - Glândula hipofisária anterior (adeno-hipófise) 394
 - Hormônios hipotalâmicos 394
 - Hormônios da adeno-hipófise 396
 - Glândula hipofisária posterior (neuro-hipófise) 399
- O córtex da suprarrenal 400
 - Glicocorticoides 401
 - Mineralocorticoides 406
- Novas diretrizes no tratamento com glicocorticoides 407

33. A Tireoide 410

- Considerações gerais 410
- Síntese, armazenamento e secreção dos hormônios da tireoide 410
 - Captação do iodeto plasmático pelas células foliculares 410
 - Oxidação do iodeto e iodação dos resíduos de tirosina 410
 - Secreção do hormônio tireoidiano 410
- Regulação da função tireoidiana 410
- Ações dos hormônios tireoidianos 412
 - Efeitos sobre o metabolismo 412
 - Efeitos sobre o crescimento e desenvolvimento 412
 - Mecanismo de ação 412
- Transporte e metabolismo dos hormônios tireoidianos 412
- Anomalias da função tireoidiana 413
 - Hipertireoidismo (tireotoxicose) 413
 - Bócio simples, não tóxico 413
 - Hipotireoidismo 413
- Fármacos usados em doenças da tireoide 414
 - Hipertireoidismo 414
 - Hipotireoidismo 415

34. O Sistema Reprodutor 417

- Considerações gerais 417
- Introdução 417
- Controle endócrino da reprodução 417
 - Controle neuro-hormonal do sistema reprodutor feminino 417
 - Controle neuro-hormonal do sistema reprodutor masculino 418
 - Efeitos comportamentais dos hormônios sexuais 419
- Fármacos que afetam a função reprodutora 420
 - Estrógenos 420
 - Antiestrógenos 421
 - Progestágenos 421
 - Antiprogestágenos 422
 - Terapia de reposição hormonal na pós-menopausa 422

- Andrógenos 422
- Esteroides anabolizantes 423
- Antiandrógenos 424
- Hormônio liberador de gonadotrofinas: agonistas e antagonistas 424
- Gonadotrofinas e análogos 425
- Fármacos utilizados para contracepção 425
- Contraceptivos orais 425
- Outros esquemas de fármacos utilizados para contracepção 427
- O útero 427
- Fármacos que estimulam o útero 427
- Fármacos que inibem a contração uterina 428
- Disfunção erétil 428

35. Metabolismo Ósseo 432

- Considerações gerais 432
- Introdução 432
- Estrutura e composição ósseas 432
- Remodelagem óssea 432
- Ação de células e citocinas 432
- Reciclagem dos minerais ósseos 434
- Hormônios envolvidos no metabolismo e na remodelação dos ossos 435
- Doenças ósseas 437
- Fármacos utilizados no tratamento de doenças ósseas 437
- Bisfosfonatos 437
- Estrógenos e compostos relacionados 438
- Paratormônio e teriparatida 439
- Ranelato de estrôncio 439
- Preparações de vitamina d 439
- Calcitonina 439
- Sais de cálcio 439
- Compostos calcimiméticos 440
- Novas terapias em potencial 440

Seção 4: O Sistema nervoso

36. Transmissão Química e Ação de Fármacos no Sistema Nervoso Central 442

- Considerações gerais 442
- Introdução 442
- Sinalização química no sistema nervoso 442
- Alvos para a ação dos fármacos 444
- Ação de fármacos no sistema nervoso central 445
- Barreira hematoencefálica 445
- Classificação dos fármacos psicotrópicos 446

37. Aminoácidos Transmissores 448

- Considerações gerais 448
- Aminoácidos excitatórios 448
- Aminoácidos excitatórios como transmissores no SNC 448
- Metabolismo e liberação dos aminoácidos 448
- Glutamato 449
- Subtipos de receptores de glutamato 449
- Plasticidade sináptica e potencialização de longo prazo 451
- Fármacos que atuam sobre os receptores de glutamato 455
- Ácido γ -aminobutírico 456
- Síntese, armazenamento e função 456
- Receptores gaba: estrutura e farmacologia 456
- Fármacos que atuam sobre os receptores gaba 458
- Glicina 458

- Observações finais 459
- Glycine 458
- Concluding remarks 459

38. Outros Transmissores e Moduladores 461

- Considerações gerais 461
- Introdução 461
- Norepinefrina 461
- Vias noradrenérgicas no SNC 461
- Aspectos funcionais 461
- Dopamina 463
- Vias dopaminérgicas no SNC 463
- Receptores de dopamina 464
- Aspectos funcionais 464
- 5-hidroxitriptamina 466
- Vias da 5-HT no SNC 466
- Receptores 5-HT no SNC 467
- Aspectos funcionais 467
- Fármacos usados clinicamente 468
- Acetilcolina 468
- Vias colinérgicas no SNC 468
- Receptores da acetilcolina 468
- Aspectos funcionais 469
- Purinas 470
- Histamina 471
- Outros mediadores do SNC 471
- Melatonina 471
- Óxido nítrico 471
- Mediadores lipídicos 472
- Uma mensagem final 473

39. Doenças Neurodegenerativas 476

- Considerações gerais 476
- Erros no dobramento (*misfolding*) e agregação proteicos nas doenças neurodegenerativas crônicas 476
- Mecanismos da morte neuronal 477
- Excitotoxicidade 477
- Apoptose 478
- Estresse oxidativo 478
- Lesão cerebral isquêmica 480
- Fisiopatologia 480
- Enfoques terapêuticos 481
- Doença de alzheimer 481
- Patogênese da doença de alzheimer 481
- Enfoques terapêuticos 483
- Doença de parkinson 485
- Características da doença de parkinson 485
- Patogênese da doença de parkinson 486
- Tratamento farmacológico da doença de parkinson 486
- Doença de huntington 489
- Doenças neurodegenerativas por príons 489

40. Agentes Anestésicos Gerais 492

- Considerações gerais 492
- Introdução 492
- Mecanismo de ação dos fármacos 492
- Anestésicos 492
- Solubilidade lipídica 492
- Efeitos nos canais iônicos 493
- Efeitos no sistema nervoso 494
- Efeitos nos sistemas cardiovascular e respiratório 494
- Agentes anestésicos intravenosos
- Propofol 495
- Tiopental 495
- Etomidato 496

- Outros agentes intravenosos 496
- Anestésicos inalatórios 497
 - Aspectos farmacocinéticos 497
- Anestésicos inalatórios individuais 500
 - Isoflurano, desflurano, sevoflurano, enflurano e halotano 500
 - Óxido nitroso 501
- Uso dos anestésicos em combinação com outros fármacos 502

41. Fármacos Analgésicos 503

- Considerações gerais 503
- Mecanismos neurais de dor 503
 - Neurônios aferentes nociceptivos 503
 - Modulação na via nociceptiva 503
 - Dor neuropática 506
 - Dor e nocicepção 507
 - Sinalização química na via nociceptiva 507
 - Transmissores e moduladores da via nociceptiva 509
- Fármacos analgésicos 510
 - Fármacos opioides 510
 - Paracetamol 521
 - Tratamento da dor neuropática 521
 - Outros fármacos para alívio da dor 522
- Visões atuais 522

42. Anestésicos Locais e outros Fármacos que Afetam os Canais de Sódio 525

- Considerações gerais 525
- Anestésicos locais 525
- Outros fármacos que afetam os canais de sódio 530
 - Tetrodotoxina e saxitoxina 530
 - Agentes que afetam a ativação dos canais de sódio 530

43. Fármacos Ansiolíticos e Hipnóticos 531

- Considerações gerais 531
- Natureza da ansiedade e seu tratamento 531
- Avaliação da atividade ansiolítica 531
 - Modelos de ansiedade em animais 531
 - Testes em humanos 532
- Fármacos utilizados no tratamento da ansiedade 532
- Fármacos utilizados no tratamento da insônia (fármacos hipnóticos) 532
- Benzodiazepínicos e fármacos relacionados 533
 - Mecanismo de ação 533
 - Efeitos e usos farmacológicos 534
 - Aspectos farmacocinéticos 536
 - Efeitos adversos 536
 - Antagonistas dos benzodiazepínicos e agonistas inversos 537
- Buspirona 538
- Outros ansiolíticos em potencial 539

44. Fármacos Antiepiléticos 540

- Considerações gerais 540
- Introdução 540
- Natureza da epilepsia 540
 - Tipos de epilepsia 540
 - Mecanismos neurais e modelos animais de epilepsia 542

- Antiepiléticos 543
 - Carbamazepina 546
 - Fenitoína 547
 - Valproato 547
 - Etossuximida 548
 - Fenobarbital 548
 - Benzodiazepínicos 548
 - Antiepiléticos mais modernos 549
 - Desenvolvimento de novos fármacos 550
 - Outros usos dos antiepiléticos 550
 - Fármacos antiepiléticos e gravidez 550
- Espasmo muscular e relaxantes musculares 551

45. Fármacos Antipsicóticos 553

- Considerações gerais 553
- Introdução 553
- Natureza da esquizofrenia 553
 - Etiologia e patogênese da esquizofrenia 553
- Fármacos antipsicóticos 555
 - Classificação dos fármacos antipsicóticos 555
 - Propriedades farmacológicas 555
 - Efeitos comportamentais 559
 - Efeitos adversos 560
 - Aspectos farmacocinéticos 561
 - Uso e eficácia clínica 562
 - Desenvolvimentos futuros 563

46. Fármacos Antidepressivos 564

- Considerações gerais 564
- Natureza da depressão 564
- Teorias sobre a depressão 564
 - Teoria das monoaminas 564
- Fármacos antidepressivos 567
 - Tipos de fármacos antidepressivos 567
 - Teste de fármacos antidepressivos 571
 - Mecanismo de ação dos antidepressivos 571
 - Inibidores da captura de monoamina 573
 - Antagonistas dos receptores de monoamina 577
 - Inibidores da monoamino-oxidase 577
 - Outros agentes 579
 - Antidepressivos do futuro 579
- Terapias de estimulação cerebral 579
- Eficácia clínica dos tratamentos com antidepressivos 580
- Outras utilizações clínicas para os antidepressivos 580
- Tratamento com fármacos para depressão bipolar 581
 - Lítio 581
 - Fármacos antiepiléticos 582
 - Fármacos antipsicóticos atípicos 582

47. Estimulantes do SNC e Psicotomiméticos 584

- Considerações gerais 584
- Estimulantes psicomotores 584
 - Anfetaminas e fármacos relacionados 584
 - Cocaína 587
 - Metilxantinas 588
 - Outros estimulantes 588
- Fármacos psicotomiméticos 589
 - Lsd, psilocibina e mescalina 589
 - Mdma (ecstasy) 589
 - Cetamina e fenciclidina 590
 - Outros fármacos psicotomiméticos 590

48. Uso, Dependência e Abuso de Fármacos 592

- Considerações gerais 592
- Uso e abuso de fármacos 592
 - Administração de "drogas" de abuso 592
 - Danos causados por "drogas" de abuso 592
 - Dependência de "drogas" 594
 - Tolerância 596
 - Enfoques farmacológicos do tratamento da dependência de "drogas" de abuso 597
- Nicotina e tabaco 597
 - Efeitos farmacológicos do tabagismo 598
 - Aspectos farmacocinéticos 599
 - Tolerância e dependência 599
 - Efeitos prejudiciais do tabagismo 600
 - Aspectos farmacológicos do tratamento da dependência de nicotina 601
- Etanol 602
 - Efeitos farmacológicos do etanol 602
 - Aspectos farmacocinéticos 605
 - Tolerância e dependência 607
 - Aspectos farmacológicos do tratamento da dependência do álcool 607

Seção 5: Fármacos usados no tratamento das infecções, câncer e distúrbios imunológicos
49. Fármacos Usados na Quimioterapia Antimicrobiana 609

- Considerações gerais 609
 - Histórico 609
- A base molecular da quimioterapia 609
 - Reações bioquímicas como alvos potenciais 610
 - As estruturas próprias da célula como alvos potenciais 615
- Resistência aos fármacos antibacterianos 616
 - Determinantes genéticos de resistência aos antibióticos 617
 - Mecanismos bioquímicos de resistência aos antibióticos 618
 - Estado atual da resistência aos antibióticos nas bactérias 619

50. Fármacos Antibacterianos 622

- Considerações gerais 622
- Introdução 622
- Agentes antimicrobianos que interferem na síntese ou na ação do folato 622
 - Sulfonamidas 622
 - Trimetoprima 625
- Antibióticos β -lactâmicos 625
 - Penicilina 625
 - Cefalosporinas e cefamicinas 627
 - Outros antibióticos β -lactâmicos 628
- Agentes antimicrobianos que comprometem a síntese proteica bacteriana 629
 - Tetraciclina 629
 - Anfenicóis 630
 - Aminoglicosídeos 630
 - Macrolídeos 631
- Agentes antimicrobianos que alteram a

- topoisomerase 632
- Fluoroquinolonas 632
- Miscelânea de agentes antibacterianos e menos comuns 633
- Agentes antimicobacterianos 633
 - Fármacos usados para tratar a tuberculose 634
 - Fármacos usados para tratar a lepra 635
- Possíveis novos fármacos antibacterianos 636

51. Fármacos Antivirais 638

- Considerações gerais 638
- Informações básicas sobre os vírus 638
 - Esboço da estrutura dos vírus 638
 - Exemplos de vírus patogênicos 638
 - A função e o histórico dos vírus 638
- Interação vírus-hospedeiro 639
 - Defesas do hospedeiro contra os vírus 639
 - Estratégias virais para enganar as defesas do hospedeiro 640
- HIV e AIDS 640
- Fármacos antivirais 641
 - Tratamento combinado para o HIV 646
 - Perspectivas para novos fármacos antivirais 647

52. Fármacos Antifúngicos 649

- Considerações gerais 649
- Fungos e infecções fúngicas 649
 - Fármacos usados para tratar as infecções fúngicas 649
 - Antibióticos antifúngicos 650
 - Agentes antifúngicos sintéticos 652
 - Outros fármacos antifúngicos 653
- Desenvolvimentos futuros 653

53. Fármacos Antiprotozoários 655

- Considerações gerais 655
- Interações hospedeiro-parasita 655
- Malária e fármacos antimaláricos 655
 - O ciclo de vida do parasita da malária 656
 - Fármacos antimaláricos 658
 - Novos fármacos antimaláricos em potencial 663
- Amebíase e os fármacos amebicidas 664
- Tripanossomíase e fármacos tripanossomicidas 664
- Outras infecções causadas por protozoários e fármacos utilizados em seu tratamento 665
 - Leishmaniose 665
 - Tricomoníase 666
 - Giardíase 666
 - Toxoplasmose 666
 - Pneumocystis* 666
- Desenvolvimentos futuros 666

54. Fármacos Anti-helmínticos 668

- Considerações gerais 668
- Infestações helmínticas 668
- Fármacos anti-helmínticos 669
- Resistência aos fármacos anti-helmínticos 671
- Vacinas e outros novos enfoques 672

55. Fármacos Anticâncer 673

- Considerações gerais 673
- Introdução 673
- A patogênese do câncer 673
 - A gênese de uma célula cancerosa 673

- As características especiais das células cancerosas 674
- Princípios gerais da ação de fármacos anticâncer citotóxicos 676
- Fármacos anticâncer 677
 - Agentes alquilantes e substâncias relacionadas 678
 - Antimetabólitos 679
 - Antibióticos citotóxicos 681
 - Derivados de plantas 682
 - Hormônios 682
 - Antagonistas hormonais 683
 - Anticorpos monoclonais 683
 - Inibidores de quinases proteicas 684
 - Outros agentes 684
- Resistência aos fármacos anticâncer 686
- Esquemas de tratamento 686
- Controle da êmese e a mielossupressão 686
- Desenvolvimentos futuros 687

Seção 6: Tópicos especiais

56. Variação Individual e Interação entre Fármacos 689

- Considerações gerais 689
- Introdução 689
- Fatores responsáveis pela variação individual quantitativa 689
 - Etnia 689
 - Idade 690
 - Efeitos da gravidez 691
 - Efeitos das doenças 691
- Reações idiossincrásicas 692
- Interações entre fármacos 692
 - Interação farmacodinâmica 693
 - Interação farmacocinética 693

57. Efeitos Nocivos dos Fármacos 698

- Considerações gerais 698
- Introdução 698
- Tipos de reações adversas aos fármacos 698
 - Efeitos adversos relacionados com a principal ação farmacológica do medicamento 698
 - Efeitos adversos não relacionados com a principal ação farmacológica do medicamento 699
- Toxicidade do fármaco 699
 - Testes de toxicidade 699
 - Mecanismos gerais de lesão e morte celular induzidas por toxinas 700
 - Mutagenese e carcinogenicidade 702
 - Teratogenese e lesão fetal induzida por fármacos 704

- Reações alérgicas aos fármacos 707
 - Mecanismos imunológicos 707
 - Tipos clínicos de respostas alérgicas aos fármacos 707

58. Drogas relacionadas com o Estilo de Vida e com o Esporte 710

- Considerações gerais 710
- O que é um fármaco ou substância relacionado com o estilo de vida? 710
- Classificação de fármacos ou substâncias relacionados com o estilo de vida 710
- Substâncias usadas no esporte 711
 - Esteroides anabolizantes 711
 - Hormônio do crescimento humano 713
 - Substâncias estimulantes 713
- Conclusão 713

59. Produtos Biofarmacêuticos e Terapia Gênica 715

- Considerações gerais 715
- Introdução 715
- Biofármacos 715
 - Proteínas e polipetídeos 716
 - Anticorpos monoclonais 717
- Terapia gênica 718
 - Oferta de genes 718
 - Controlando a expressão gênica 721
- Segurança 721
- Alguns usos terapêuticos 722
 - Defeitos de gene único 722
 - Terapia gênica para o câncer 722
 - Terapia gênica e doença infecciosa 723
 - Terapia gênica e doença cardiovascular 723
 - Outros enfoques baseados nos genes 723

60. Descoberta e Desenvolvimento dos Fármacos 726

- Considerações gerais 726
- Os estágios de um projeto 726
 - A fase da descoberta do fármaco 726
 - Desenvolvimento pré-clínico 728
 - Desenvolvimento clínico 728
- Biofármacos 729
- Aspectos comerciais 729
- Perspectivas para o futuro 729
- Uma palavra final 730

- Apêndice 731
- Índice 742

O que é farmacologia?

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Este capítulo introdutório explica como a farmacologia se tornou e evoluiu como uma disciplina científica e descreve a estrutura atual do tema e suas associações com outras ciências biomédicas. Sua configuração forma a base da organização do restante do livro. Os leitores ansiosos para se atualizarem com a farmacologia podem, sem receio, saltar este capítulo.

O QUE É UM FÁRMACO?

Para os propósitos deste livro, um fármaco* pode ser definido como *uma substância química de estrutura conhecida, que não seja um nutriente ou um ingrediente¹ essencial da dieta, o qual, quando administrado a um organismo vivo, produz um efeito biológico.*

Alguns pontos merecem ser observados. Fármacos podem ser substâncias químicas sintéticas, substâncias químicas obtidas a partir de plantas ou animais, ou produtos de engenharia genética. Um medicamento é uma preparação química, que em geral, mas não necessariamente, contém um ou mais fármacos, administrado com a intenção de produzir um efeito terapêutico. Os medicamentos geralmente contêm outras substâncias (excipientes, conservantes, solventes etc.) ao lado do fármaco ativo, para tornar seu uso mais conveniente. Para ser considerada um fármaco, a substância deve ser administrada como tal, em vez de ser liberada por mecanismos fisiológicos. Várias substâncias, como a insulina ou a tiroxina, são hormônios endógenos, mas são também fármacos quando administradas intencionalmente. Muitos fármacos não são usados em medicamentos, mas são, todavia, úteis ferramentas de pesquisa. No jargão atual, a palavra *droga* é frequentemente associada a substâncias que causam dependência, narcóticas ou que alteram a consciência — uma infeliz conotação negativa que leva a uma opinião preconceituosa contra qualquer forma de terapia química. Neste livro, focalizaremos principalmente os fármacos usados com finalidade terapêutica, mas descreveremos também importantes exemplos de substâncias utilizadas como ferramentas experimentais. Embora os venenos se encaixem perfeitamente dentro da definição de fármacos, eles não são considerados neste livro.

ORIGENS E ANTECEDENTES

A farmacologia pode ser definida como o estudo dos efeitos dos fármacos no funcionamento de sistemas vivos. Como

ciência, ela nasceu em meados do século XIX, uma das muitas novas ciências biomédicas baseadas nos princípios da experimentação, e não nas crenças vigentes naquele período extraordinário. Muito antes disso — na verdade desde os primórdios da civilização — remédios à base de ervas foram largamente utilizados, farmacopeias foram escritas, e o mercado dos boticários floresceu, mas nada que se parecesse com princípios científicos foi empregado a esta terapêutica. Até mesmo Robert Boyle, que lançou os fundamentos científicos da química em meados do século XVII, foi capaz, quando lidando com a terapêutica (*A Collection of Choice Remedies*, 1692), de recomendar misturas de larvas, estrume, urina e fungos do crânio de um homem morto. O impulso da farmacologia veio da necessidade de melhorar os resultados das intervenções terapêuticas pelos médicos, que eram, naquele tempo, hábeis na observação clínica e diagnóstico, mas em geral ineficazes quanto ao tratamento.² Até o fim do século XIX, o conhecimento do funcionamento normal e anormal do organismo era muito rudimentar para permitir, mesmo em bases grosseiras, a compreensão dos efeitos dos fármacos; ao mesmo tempo, as doenças e a morte eram consideradas assuntos semissagrados, tratados particularmente por doutrinas mais autoritárias do que científicas. A prática clínica frequentemente mostrou obediência a essa autoridade e ignorava o que pareciam ser fatos facilmente verificáveis. Por exemplo, a casca da cinchona foi reconhecida como um tratamento específico e eficiente para a malária, e um correto protocolo para seu uso foi estabelecido por Lind em 1765. Em 1804, entretanto, Johnson a declarou insegura até que a febre tivesse baixado e recomendou em seu lugar o uso de altas doses de calomelano (cloreto mercurioso) nos primeiros estágios — um conselho fatal, que foi servilmente seguido pelos 40 anos seguintes.

A motivação para compreender o que os fármacos podem e não podem fazer vem da prática clínica, mas a ciência somente poderia ser estruturada a partir de fundamentos seguros de fisiologia, patologia e química. Foi somente em 1858 que Virchow propôs a teoria celular. O primeiro uso de uma fórmula estrutural para descrever um composto químico foi em 1868. A bactéria como causa de doença foi descoberta por Pasteur em 1878. Antes disso, a farmacologia dificilmente teria alguma sustentação, e podemos admirar a visão corajosa de Rudolf Buchheim, que criou o primeiro instituto de farmacologia (em sua própria casa), na Estônia, em 1847.

Em seus primórdios, antes do advento da química orgânica sintética, a farmacologia se relacionava exclusivamente com a compreensão dos efeitos de substâncias naturais, principalmente extratos botânicos — e algumas substâncias químicas (principalmente tóxicas) tais como o mercúrio e o arsênico. Um aperfeiçoamento inicial em química foi a purificação de compostos ativos de plantas. Friedrich Sertürner, um jovem boticário alemão, purificou a morfina a partir do ópio em 1805. Outras substâncias rapidamente se seguiram,

*Nota da Revisão Científica: A palavra “fármaco” será usada neste livro no sentido amplo desta definição. Reservaremos a palavra “droga” para referência a fármacos de abuso, conforme é explicado adiante no texto.

¹Como a maioria das definições, esta também tem suas limitações. Por exemplo, existe uma quantidade de complementos alimentares fundamentais, como o ferro e várias vitaminas, que são usados como medicamentos.

²Oliver Wendell Holmes, um eminente médico, escreveu em 1860: “... acredito firmemente que, se todas as substâncias medicinais usadas atualmente fossem depositadas no fundo do mar, seria a melhor coisa para a humanidade e a pior para os peixes.” (Porter, 1997)

e, mesmo que suas estruturas fossem desconhecidas, esses compostos mostraram que os produtos químicos, e não a magia ou forças vitais, é que eram os responsáveis pelos efeitos que os extratos de plantas produziam em organismos vivos. Os primeiros farmacologistas concentravam mais a sua atenção em tais fármacos derivados das plantas, como a quinina, o digital, a atropina, a efedrina, a estircina e outras (muitas das quais são utilizadas até hoje e terão se tornado bem familiares quando você tiver terminado de ler este livro).³

FARMACOLOGIA NOS SÉCULOS XX E XXI

No início do século XX, os primeiros ventos da química sintética começaram a revolucionar a indústria farmacêutica e, com ela, a ciência da farmacologia. Novos fármacos sintéticos, tais como os barbitúricos e anestésicos locais, começaram a aparecer, e a era da quimioterapia antimicrobiana foi iniciada com a descoberta por Paul Ehrlich, em 1909, de compostos arsenicais para o tratamento da sífilis. Avanços posteriores aconteceram quando as sulfonamidas, os primeiros fármacos antimicrobianos, foram descobertas por Gerhard Domagk, em 1935, e com o desenvolvimento da penicilina por Chain Florey durante a Segunda Guerra Mundial, com base nos trabalhos iniciais de Fleming.

Esses poucos e bem conhecidos exemplos mostram como o crescimento da química sintética e o ressurgimento da química dos produtos naturais causaram uma expressiva revitalização da terapêutica na primeira metade do século XX. Cada nova classe de fármacos que apareceu trouxe aos farmacologistas um novo desafio, e foi então que a farmacologia realmente estabeleceu sua identidade e seu *status* entre as ciências biomédicas.

Em paralelo com a intensa proliferação de moléculas terapêuticas — impulsionada principalmente pela química —, que deu aos farmacologistas muito material para reflexão, a fisiologia foi também fazendo rápidos progressos, particularmente em relação aos mediadores químicos, que são discutidos em profundidade em outra parte deste livro. Muitos hormônios, neurotransmissores e mediadores inflamatórios foram descobertos nesse período, e a percepção de que a comunicação química desempenha um papel central em quase todos os mecanismos de regulação que nosso organismo possui estabeleceu, imediatamente, uma grande área de embasamento comum entre a fisiologia e a farmacologia, pois as interações entre as substâncias químicas e os sistemas vivos eram exatamente o que preocupava os farmacologistas desde o princípio. O conceito de “receptor” para mediadores químicos, proposto inicialmente por Langley em 1905, foi rapidamente adotado pelos farmacologistas tais como Clark, Gaddum, Schild e outros, e é um tema constante na farmacologia atual (como você logo descobrirá ao avançar pelos próximos dois capítulos). O conceito de receptor e as tecnologias desenvolvidas a partir dele tiveram um grande impacto na descoberta de novos fármacos e na terapêutica. A bioquímica também apareceu como uma ciência distinta

no início do século XX, e a descoberta de enzimas e a descrição de vias bioquímicas forneceram subsídios adicionais para a compreensão dos efeitos dos fármacos. O quadro da farmacologia que surge dessa breve síntese da história (Fig. 1.1) é o de uma disciplina que se desenvolveu a partir de uma terapêutica muito antiga pré-científica, que se envolveu no comércio do século XVII em diante e que ganhou respeitabilidade ao assumir caráter científico, tão logo isso se tornou possível em meados do século XIX. Sinais de seu passado aventureiro ainda acompanham a farmacologia, pois a indústria farmacêutica tornou-se um grande negócio, e, hoje em dia, grande parte das pesquisas farmacológicas atualmente acontece sob motivações comerciais, uma colocação mais fria e pragmática do que a das clareiras acadêmicas.⁴ Nenhuma outra “ologia” biomédica está tão próxima de Mammon.

PRINCÍPIOS TERAPÊUTICOS ALTERNATIVOS

A medicina moderna conta muito com os fármacos como a principal ferramenta de terapia. Naturalmente, outros procedimentos terapêuticos, como a cirurgia, dietas, exercícios etc., também são importantes, bem como o não intervencionismo intencional, mas nenhuma é tão largamente aplicada quanto a terapia baseada em fármacos.

Antes do advento das abordagens baseadas na ciência, reiteradas tentativas foram feitas para construir sistemas terapêuticos, muitos dos quais produziram resultados ainda piores do que os do puro empirismo. Um deles foi a *alopatia*, adotada por James Gregory (1735-1821). Os remédios que defendia incluíam sangria, eméticos e purgativos, que eram usados até que os sintomas principais da doença fossem suprimidos. Muitos pacientes morriam com tais tratamentos, e foi em reação a isso que Hahnemann introduziu a prática da homeopatia no início do século XIX. Os princípios que guiam a homeopatia são:

- o semelhante cura o semelhante
- a atividade pode ser potencializada por diluição.

O sistema rapidamente chegou às raias do absurdo: por exemplo, Hahnemann recomendava o uso de fármacos em diluições de 1:10⁶⁰, o equivalente a uma molécula em uma esfera do tamanho da órbita de Netuno.

Muitos outros sistemas terapêuticos vieram e se foram, e vários princípios dogmáticos que faziam parte de sua doutrina tenderam mais a atrapalhar do que a fazer avançar o progresso científico. Atualmente, os sistemas terapêuticos que possuem uma base fora do domínio da ciência estão ganhando terreno sob a denominação geral de medicina “alternativa” ou “complementar”. Em sua maioria, eles rejeitam o “modelo médico”, que atribui a doença a um desequilíbrio subjacente das funções normais que pode ser definido em termos estruturais ou bioquímicos, detectado por meios objetivos e influenciado beneficemente por intervenções físicas ou químicas apropriadas. Em vez disso, focam principalmente o mal-estar subjetivo, que pode estar ou não associado a uma doença. Deixar de lado a objetividade em definir e mensurar a doença significa divergir dos princípios científicos de avaliar a eficácia terapêutica e o risco, com o resultado de que princípios e práticas podem ganhar aceitação sem satisfazer qualquer dos critérios de validade que convenceriam um cientista criterioso e que são exigidos por

³Algumas substâncias sintéticas ganharam grande importância farmacológica muito antes do início da era da química sintética. O éter dietílico, inicialmente preparado como “óleo doce de vitriolo” no século XVI, e o óxido nitroso, preparado por Humphrey Davy em 1799, foram usados para animar festas antes de serem introduzidos como agentes anestésicos em meados do século XIX (Cap. 40). O nitrato de amila (Cap. 21) foi obtido em 1859 e pode reivindicar o posto de primeira substância terapêutica “racional”; seu efeito terapêutico na angina foi previsto com base em seus efeitos fisiológicos — uma verdadeira “droga de farmacologista” e um precursor malcheiroso dos nitrovasodilatadores que são amplamente utilizados hoje em dia. A aspirina (Cap. 26), a droga terapêutica mais amplamente utilizada na história, foi sintetizada primeiramente em 1853, sem finalidade terapêutica em mente. Foi redescoberta em 1897 nos laboratórios da companhia alemã Bayer, que estava buscando um derivado menos tóxico do ácido salicílico. A Bayer comercializou a aspirina em 1899 e fez fortuna.

⁴Alguns de nossos mais distintos pioneiros farmacológicos fizeram suas carreiras na indústria: por exemplo, Henry Dale, que lançou os fundamentos de nossos conhecimentos sobre a transmissão química e o sistema nervoso autônomo (Cap. 11); George Hitchings e Gertrude Elion, que descreveram o princípio dos antimetabólitos e produziram os primeiros fármacos antineoplásicos eficazes (Cap. 54); e James Black, que introduziu os primeiros antagonistas dos β -adrenoceptores e dos receptores H₂ da histamina (Caps. 13 e 17). Não é por acaso que neste livro, no qual focalizamos os princípios científicos da farmacologia, a maioria de nossos exemplos sejam produtos da indústria, e não da natureza.

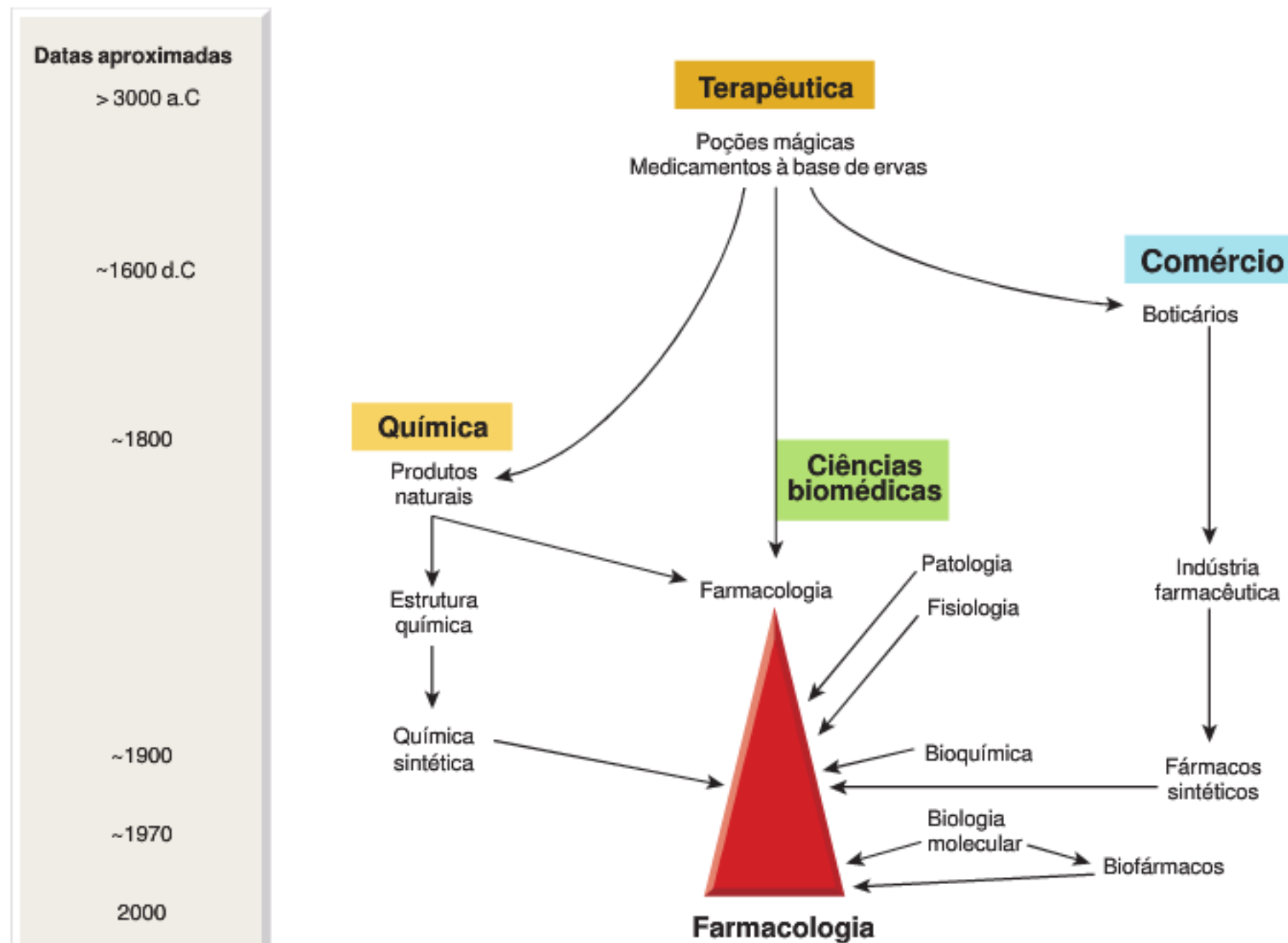


Fig. 1.1 Desenvolvimento da farmacologia.

lei serem satisfeitos antes que um novo fármaco possa ser introduzido na terapêutica. Infelizmente, a aceitação pública tem pouco a ver com a eficácia demonstrável.⁵

O ADVENTO DA BIOTECNOLOGIA

Desde os anos de 1980 a biotecnologia surgiu como uma fonte importante de novos agentes terapêuticos na forma de anticorpos, enzimas e várias proteínas reguladoras, incluindo hormônios, fatores de crescimento e citocinas (Buckel, 1996; Walsh, 2003). Embora esses produtos (conhecidos como *biofármacos*) sejam geralmente produzidos por engenharia genética, em vez de sintetizados quimicamente, os princípios farmacológicos são essencialmente os mesmos dos fármacos convencionais. Olhando um pouco mais à frente, as terapias baseadas na célula e no gene (Cap. 59), embora ainda em sua infância, colocarão a terapêutica em um novo patamar. Os princípios que governam o esboço, a distribuição e o controle de genes funcionais artificiais introduzidos nas células, ou de células fabricadas e introduzidas no organismo, são muito diferentes daqueles das terapias baseadas em fármacos e necessitarão de uma estrutura conceitual diferente, e livros como este vão precisar descrevê-los cada vez mais se quiserem estar atualizados com o moderno tratamento médico.

FARMACOLOGIA HOJE

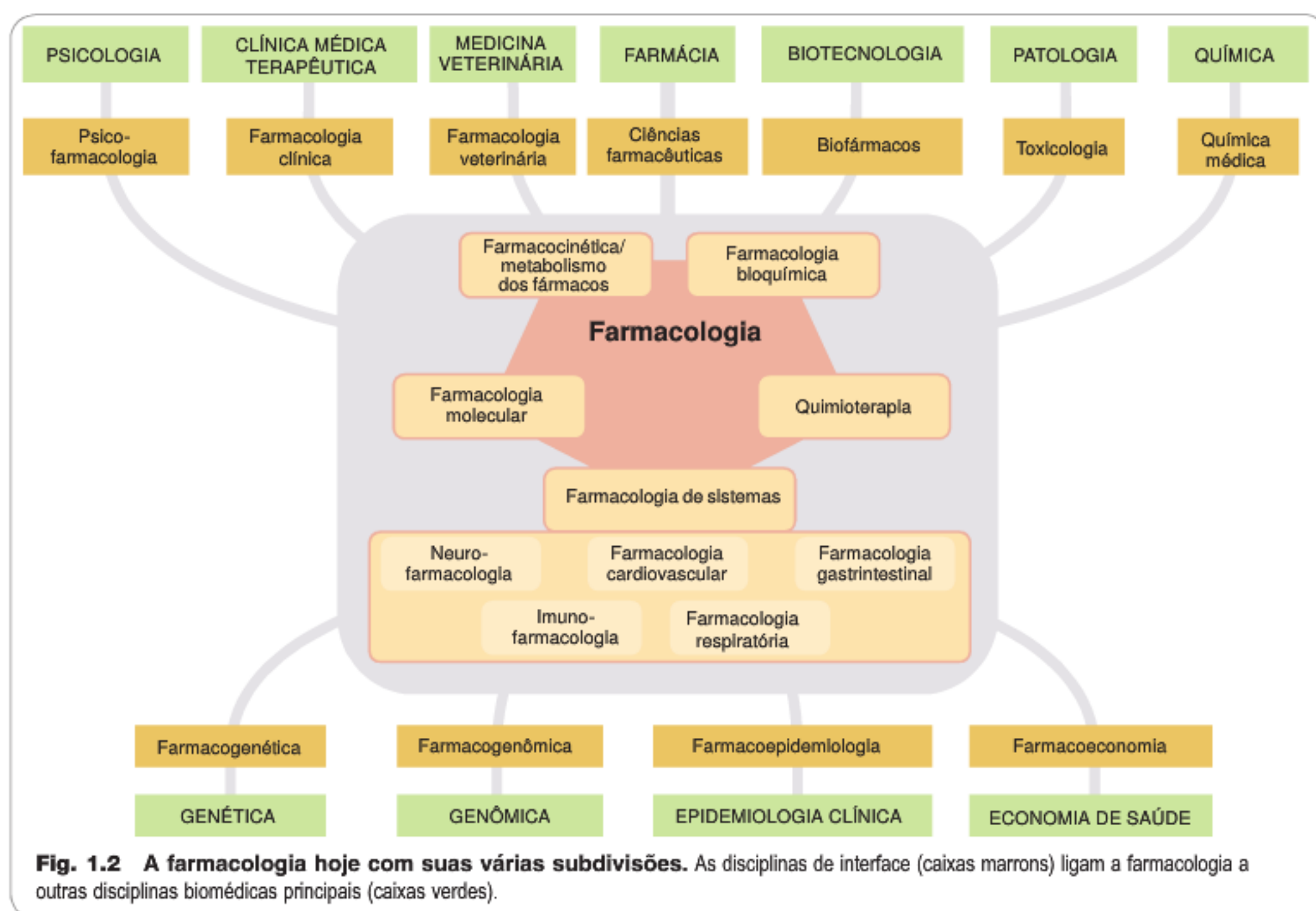
Assim como outras disciplinas biomédicas, as fronteiras da farmacologia não estão claramente definidas e tampouco são

constantes. Seus expoentes, como convém aos pragmáticos, estão sempre prontos para invadir os territórios e as técnicas de outras disciplinas. Se ela já teve um núcleo conceitual e técnico que podia realmente chamar de seu, este já definhou quase ao ponto de extinção, e a especialidade agora é definida mais pelo seu objetivo — entender o que os fármacos fazem aos organismos vivos, e mais particularmente como seus efeitos podem ser aplicados à terapêutica — do que pela sua coerência científica.

A Figura 1.2 mostra a estrutura da farmacologia tal como ela se apresenta hoje. Dentro do assunto principal inserem-se vários compartimentos (neurofarmacologia, imunofarmacologia, farmacocinética etc.) que são subdivisões convenientes, se não estanques. Esses tópicos compõem o material principal deste livro. Em torno de seus limites estão muitas disciplinas de interface, não tratadas neste livro, que formam importantes pontes de mão dupla entre a farmacologia e outros campos da biomedicina, o que tende a acontecer aqui com mais frequência do que em outras disciplinas. Outras subdivisões apareceram trazidas pelos novos avanços, tais como farmacogenômica, farmacoeconomia e farmacoeconomia.

Biotecnologia. Originalmente, biotecnologia era a produção de fármacos ou outros produtos úteis por meios biológicos (p. ex., produção de antibióticos a partir de microrganismos ou produção de anticorpos monoclonais). Atualmente, na esfera biomédica, a biotecnologia se refere principalmente ao uso da tecnologia do DNA recombinante para uma grande variedade de objetivos, incluindo a produção de proteínas terapêuticas, diagnóstico, genotipagem, criação de animais transgênicos etc. As numerosas aplicações não médicas incluem agricultura, uso forense, ciências ambientais etc.

⁵O populismo anticientífico e as pressões comerciais fizeram, recentemente, com que a UK Medicines e a Healthcare Regulatory Agency (MHRA) aprovassem um produto homeopático, apesar da falta de evidência de sua eficiência.



Farmacogenética. É o estudo das influências genéticas sobre as respostas aos fármacos. Originalmente, a farmacogenética focalizava as reações familiares idiossincrásicas aos fármacos, em que os indivíduos afetados mostravam uma resposta anormal — geralmente adversa — a uma classe de medicamentos (Nebert & Weber, 1990). Atualmente ela estuda variações mais amplas da resposta a fármacos, cujo embasamento genético é mais complexo.

Farmacogenômica. Este termo recente se sobrepõe à farmacogenética, descrevendo o uso da informação genética para guiar a escolha de uma terapia medicamentosa em bases individuais. O princípio que a fundamenta é que as diferenças entre indivíduos na resposta a agentes terapêuticos podem ser previstas a partir de sua constituição genética. Os exemplos que confirmam esse argumento estão avolumando-se decisivamente (Cap. 11). Até agora, eles envolvem principalmente o polimorfismo genético dos receptores ou das enzimas que metabolizam os fármacos (Weinshilboum & Wang, 2004; Swen *et al.*, 2007). Consequentemente, associar as variações gênicas específicas às variações na terapêutica ou nos efeitos indesejáveis de um fármaco em particular permitiria a individualização da escolha terapêutica com base no genótipo do paciente. As consequências para a terapêutica serão de grande alcance.⁶

⁶Um exemplo recente interessante diz respeito a um fármaco antineoplásico recém-apresentado, o **gefitinibe**, que é altamente eficaz no tratamento de câncer de pulmão, mas funciona somente em cerca de 10% dos casos. Os indivíduos responsivos apresentam mutações no receptor tirosina quinase (Cap. 3), que é o alvo desse fármaco, e podem ser identificados antecipadamente por genotipagem (Lynch *et al.*, 2004).

Farmacoepidemiologia. É o estudo dos efeitos dos fármacos em nível populacional (Strom, 2000). Ocupa-se com a variabilidade dos efeitos dos fármacos entre indivíduos de uma população e entre populações. É um tópico cada vez mais importante aos olhos das autoridades reguladoras que decidem se um novo fármaco pode ou não ser aprovado para uso terapêutico. A variabilidade entre indivíduos ou entre populações tem um efeito prejudicial quanto à utilização de um fármaco, ainda que seu nível médio de efeito possa ser satisfatório. Estudos farmacoepidemiológicos também levam em conta a adesão do paciente ao tratamento e outros fatores que se aplicam quando o medicamento é usado em condições reais.

Farmacoeconomia. Este ramo da economia da saúde visa a quantificar em termos econômicos o custo e o benefício dos fármacos utilizados terapêuticamente. Ele surgiu do interesse de muitos governos em fornecer cuidados de saúde bancados pela receita pública, levantando a questão sobre quais procedimentos terapêuticos representam o melhor em termos financeiros. Isso, naturalmente, levantou uma acirrada controvérsia, porque essa questão, em última análise, significa atribuir valor monetário à saúde e à longevidade. Como com a farmacoepidemiologia, as autoridades regulamentadoras se tornaram cada vez mais necessitadas de análises econômicas, assim como da demonstração dos benefícios para o indivíduo, na hora das decisões sobre o licenciamento de fármacos. Para mais informações sobre este complexo assunto, veja Drummond *et al.* (1997) e Rascati (2009).

REFERÊNCIAS E LEITURA ADICIONAL

- Buckel, P., 1996. Recombinant proteins for therapy. *Trends Pharmacol. Sci.* 17, 450–456. *(Revisão cuidadosa da situação atual e do futuro da terapêutica baseada em proteínas)*
- Drews, J., 1998. *In quest of tomorrow's medicines*. Springer-Verlag, New York. *(Um excelente registro do passado, presente e futuro do processo de descoberta de fármacos, que enfatiza o papel crescente da biotecnologia)*
- Drummond, M.F., O'Brien, B., Stoddart, G.I., Torrance, G.W., 1997. *Methods for the economic evaluation of healthcare programmes*. Oxford University Press, Oxford. *(Apresentação dos princípios gerais da avaliação dos custos econômicos e benefícios da assistência médica, inclusive da terapêutica baseada em fármacos)*
- Evans, W.E., Relling, M.V., 1999. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* 286, 487–501. *(Uma visão geral da farmacogenômica)*
- Lynch, T.J., Bell, D.W., Sordella, R., et al., 2004. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N. Engl. J. Med.* 350, 2129–2139. *(Exemplo importante de um determinante genético da eficácia terapêutica que depende de mutações que afetam o alvo farmacológico – um provável indicador do que está por vir)*
- Nebert, D.W., Weber, W.W., 1990. Pharmacogenetics. In: Pratt, W.B., Taylor, P. (Eds.), *Principles of Drug Action*, third ed. Churchill-Livingstone, New York. *(Registro detalhado dos fatores genéticos que afetam as respostas aos fármacos, com muitos exemplos obtidos da literatura que antecede o surgimento da genômica)*
- Porter, R., 1997. *The greatest benefit to mankind*. Harper-Collins, London. *(Uma excelente e agradável descrição da história da medicina, com um bom relato do desenvolvimento inicial da farmacologia e da indústria farmacêutica)*
- Rascati, K.L., 2009. *Essentials of pharmcoaeconomics*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- Strom, B.L. (Ed.), 2005. *Pharmacoepidemiology*, fourth ed. Wiley, Chichester. *(Livro escrito por vários autores que abrange todos os aspectos de uma disciplina nova e inclui aspectos de farmacoeconomia)*
- Swen, J.J., Huizinga, T.W., Gelderblom, H., et al., 2007. Translating pharmacogenomics: challenges on the road to the clinic. *PLoS. Med.* 4, e209.
- Walsh, G., 2003. *Biopharmaceuticals: biochemistry and biotechnology*. Wiley, Chichester. *(Um bom texto introdutório que abrange muitos aspectos da terapêutica baseada na biotecnologia)*
- Weinshilboum, R., Wang, L., 2004. Pharmacogenomics: bench to bedside. *Nat. Rev. Drug Discov.* 3, 739–748. *(Discute, por meio de exemplos, a importância crescente da correlação entre a constituição genética e a resposta aos fármacos terapêuticos)*

2

Como agem os fármacos: princípios gerais

CONSIDERAÇÕES GERAIS

A farmacologia surgiu como ciência quando a ênfase passou da descrição da ação dos fármacos para a explicação de como eles funcionam. Neste capítulo, expomos alguns princípios gerais subjacentes à interação dos fármacos com os sistemas vivos (o Cap. 3 descreve com mais detalhes os aspectos moleculares). Há uma descrição da interação que ocorre entre os fármacos e as células, seguida de uma análise pormenorizada dos diferentes tipos de interação fármaco-receptor. Ainda estamos longe de poder prever os efeitos farmacológicos de uma substância química nova ou de projetar *ab initio* uma substância que produza um efeito terapêutico específico; entretanto, podemos identificar alguns princípios gerais importantes, e isso é o que nós nos propusemos a fazer neste capítulo.

INTRODUÇÃO

Para começar, devemos manifestar nossa gratidão a Paul Ehrlich por ter insistido na ideia de que a ação dos fármacos deve ser explicada em termos de interações químicas convencionais entre fármacos e tecidos, e por ter refutado a ideia de que a potência e a especificidade de ação notáveis apresentadas por alguns fármacos os colocavam de certo modo fora do alcance da química e da física e requeriam a intervenção de “forças vitais” mágicas. Embora muitos fármacos produzam efeitos em doses e concentrações extraordinariamente baixas, as baixas concentrações ainda envolvem um número muito grande de moléculas. Uma gota de uma solução de um fármaco na concentração de apenas 10^{-10} mol/l ainda contém cerca de 3×10^9 moléculas desse fármaco, por isso não há mistério no fato de que essa substância possa produzir uma resposta farmacológica evidente. Algumas toxinas bacterianas (p. ex., a toxina diftérica) agem com tal precisão que uma única molécula captada por uma célula-alvo é suficiente para matar essa célula.

Um dos princípios básicos da farmacologia afirma que as moléculas dos fármacos precisam exercer alguma influência química sobre um ou mais constituintes das células para produzir uma resposta farmacológica. Em outras palavras, as moléculas de um fármaco precisam ficar tão próximas das moléculas dos constituintes celulares que os dois interajam quimicamente de tal modo que a função desses últimos seja alterada. Como seria de se esperar, o número de moléculas próprias do organismo excede e muito o número de moléculas do fármaco, e se estas fossem simplesmente distribuídas ao acaso, a probabilidade de ocorrer uma interação entre o fármaco e uma classe específica de moléculas celulares seria desprezível. Por essa razão, para que os efeitos farmacológicos ocorram, em geral é preciso que haja uma distribuição não uniforme das moléculas do fármaco dentro do organismo ou tecido, ou seja, as moléculas de um fármaco precisam “ligar-se” a constituintes específicos de células ou tecidos para produzir um efeito. Ehrlich resumiu esse pensamento assim: “*Corpora*

non agunt nisi fixata” (neste contexto, “Um fármaco não agirá, a menos que esteja ligado”).¹

Esses sítios de ligação tão importantes são referidos com frequência como “alvos farmacológicos” (uma alusão óbvia à famosa expressão “balas mágicas” cunhada por Ehrlich e que descreve o potencial dos fármacos antimicrobianos). Os mecanismos pelos quais a associação entre uma molécula de um fármaco e seu alvo leva a uma resposta fisiológica constituem o foco principal da pesquisa farmacológica. A maioria dos alvos farmacológicos é representada por moléculas proteicas. Durante muito tempo, acreditou-se que os efeitos dos anestésicos gerais (Cap. 40) eram produzidos por meio da interação desses fármacos com os lipídeos das membranas; contudo, atualmente, parece que tais fármacos interagem principalmente com as proteínas das membranas (Franks, 2008). Mas todas as regras necessitam de exceções. Assim, muitos fármacos antimicrobianos e antitumorais (Caps. 50 e 55), bem como agentes mutagênicos e carcinogênicos (Cap. 57), interagem diretamente com o DNA em vez de interagirem com proteínas; já os bisfosfonatos, utilizados no tratamento da osteoporose (Cap. 35), ligam-se aos sais de cálcio da matriz óssea, tornando-a tóxica para os osteoclastos, como veneno de rato.

ALVOS PROTEICOS PARA LIGAÇÃO DE FÁRMACOS

Há quatro tipos principais de proteínas reguladoras que normalmente atuam como alvos farmacológicos primários:

- receptores
- enzimas
- moléculas carregadoras (transportadoras)
- canais iônicos.

Há algumas exceções, principalmente entre a nova geração de *biofármacos* (Cap. 59). Há também muitos fármacos que, além de se ligarem a seus alvos primários, são conhecidos por se ligarem a proteínas do plasma e a outras proteínas do tecido (Cap. 8) e a uma variedade de proteínas celulares, sem produzir nenhum efeito fisiológico evidente. Entretanto, a generalização de que a maioria dos fármacos age sobre um ou outro dos quatro tipos de proteína listados previamente serve como um bom ponto de partida.

Nos Capítulos 3-4 há uma discussão sobre os mecanismos pelos quais tal ligação leva a respostas celulares.

RECEPTORES FARMACOLÓGICOS

○ QUE QUEREMOS DIZER COM “RECEPTORES”?

▼ Conforme enfatizado no Capítulo 1, o conceito de receptores é central para a farmacologia, e esse termo é empregado com mais frequência para descrever as moléculas-alvo por meio das

¹Se investigarmos com afinco, encontraremos exceções ao aforisma de Ehrlich — são os fármacos que agem sem se ligar a nenhum dos constituintes teciduais (p. ex., diuréticos osmóticos, purgativos osmóticos, antiácidos e agentes quelantes de metais pesados). Contudo, aquele princípio permanece verdadeiro para a grande maioria dos fármacos.

Alvos para a ação dos fármacos



- Um fármaco é uma substância química que, quando aplicada a um sistema fisiológico, afeta seu funcionamento de um modo específico.
- Com poucas exceções, os fármacos agem sobre proteínas-alvo, a saber:
 - receptores
 - enzimas
 - carregadores
 - canais iônicos
- O termo *receptor* é empregado de diferentes modos. Em farmacologia, ele descreve as moléculas proteicas cuja função é reconhecer os sinais químicos endógenos e responder a eles. Outras macromoléculas com as quais os fármacos interagem para produzir seus efeitos são conhecidas como *alvos farmacológicos*.
- A especificidade é recíproca: classes individuais de fármacos ligam-se apenas a certos alvos, e alvos individuais só reconhecem determinadas classes de fármacos.
- Nenhum fármaco é completamente específico em sua ação. Em muitos casos, ao aumentar a dose de um fármaco, a substância pode afetar outros alvos além de seu alvo principal, e esse fato pode levar ao aparecimento de efeitos colaterais.

quais mediadores fisiológicos solúveis — hormônios, neurotransmissores, mediadores inflamatórios etc. — produzem seus efeitos. Expressões como receptores para a acetilcolina, receptores para citocinas, receptores para esteroides e receptores para o hormônio do crescimento abundam neste livro, e o termo *receptor* geralmente indica uma molécula de reconhecimento para um mediador químico.

Às vezes, o termo “receptor” é utilizado para indicar *qualquer* molécula-alvo com a qual uma molécula de um fármaco (*i. e.*, de um composto estranho, e não de um mediador endógeno) tem que se combinar para desencadear seu efeito específico. Por exemplo, o canal de sódio sensível à voltagem é às vezes mencionado como o “receptor” para os **anestésicos locais** (Cap. 42), e a enzima di-hidrofolato redutase, como o “receptor” para o **metotrexato** (Cap. 49). Nesse contexto, é preferível usar a expressão *alvo farmacológico*, do qual os receptores são um tipo.

No contexto mais geral da biologia celular, o termo receptor é utilizado para descrever várias moléculas encontradas na superfície das células (como os receptores das células T, as integrinas, os receptores Toll etc.; Cap. 6) e envolvidas nas interações célula-célula que são importantes na imunologia, no crescimento celular, na migração e diferenciação, algumas das quais estão se destacando como alvos farmacológicos. Esses receptores diferem dos receptores farmacológicos convencionais, uma vez que respondem a proteínas fixadas na superfície das células ou em estruturas extracelulares, e não aos mediadores solúveis.

Várias proteínas carregadoras são referidas com frequência como receptores. Esse é o caso, por exemplo, do *receptor para lipoproteína de baixa densidade* que desempenha um papel-chave no metabolismo dos lipídeos (Cap. 23) e do receptor para a transferrina envolvido na absorção do ferro (Cap. 25). Essas entidades têm pouco em comum com os receptores farmacológicos. Apesar de bastante diferentes dos receptores farmacológicos, essas proteínas têm papel importante na ação de fármacos como as *estatinas* (Cap. 23).

RECEPTORES EM SISTEMAS FISIOLÓGICOS

Os receptores constituem um componente-chave do sistema de comunicação química que todos os organismos multicelulares utilizam para coordenar as atividades de suas células e órgãos. Sem eles, seríamos iguais a um punhado de amebas.

Algumas propriedades fundamentais dos receptores são ilustradas pela ação da **epinefrina** (adrenalina) sobre o coração. A epinefrina liga-se inicialmente a uma proteína receptora (o *receptor β -adrenérgico*, Cap. 14) que atua como um

sítio de reconhecimento para a epinefrina e outras catecolaminas. Quando a epinefrina se liga ao receptor, inicia-se uma série de reações (Cap. 3) que provocam um aumento da força e da frequência dos batimentos cardíacos. Na ausência da epinefrina, o receptor permanece funcionalmente silencioso. Esse fato ocorre com a maioria dos receptores para mediadores endógenos (hormônios, neurotransmissores, citocinas etc.), embora atualmente existam exemplos (Cap. 3) de receptores que são “constitutivamente ativos” — isto é, que exercem uma influência controladora mesmo quando não há nenhum mediador químico presente.

Existe uma diferença importante entre *agonistas*, que “ativam” os receptores, e *antagonistas*, que se combinam com o mesmo sítio sem causar ativação e bloqueiam o efeito dos agonistas sobre aquele receptor. A distinção entre agonistas e antagonistas somente existe para os receptores com esse tipo de papel fisiológico regulador; não seria apropriado empregarmos o termo “agonista” para a classe mais geral de alvos farmacológicos descritos anteriormente.

As características e a nomenclatura aceita dos receptores farmacológico estão descritas em Neubig *et al.* (2003). As origens do conceito de receptor e sua significância farmacológica são discutidas em Rang (2006).

ESPECIFICIDADE DOS FÁRMACOS

Para que um fármaco seja útil como instrumento terapêutico ou científico, ele precisa agir de modo seletivo sobre células e tecidos específicos. Em outras palavras, ele precisa exibir um alto grau de especificidade pelo sítio de ligação. De modo inverso, as proteínas que funcionam como alvos de fármacos geralmente mostram um alto grau de especificidade pelo ligante; elas se ligam apenas às moléculas de um tipo específico.

Esses princípios relativos ao sítio de ligação e à especificidade do ligante podem ser claramente reconhecidos nas ações de um mediador como, por exemplo, a **angiotensina** (Cap. 22). Esse peptídeo atua vigorosamente sobre o músculo liso vascular e o túbulo renal, mas tem muito pouco efeito sobre outros tipos de músculo liso ou sobre o epitélio intestinal. Outros mediadores afetam um espectro completamente diferente de células e tecidos, sendo que em cada caso o padrão reflete o tipo de expressão específico dos receptores proteicos para os diversos mediadores. Uma pequena alteração química, tal como a conversão da forma L de um dos aminoácidos da angiotensina para a forma D, ou a remoção de um aminoácido da cadeia, é capaz de inativar a molécula inteira, porque o receptor não consegue se ligar à forma alterada. A especificidade complementar dos ligantes e sítios de ligação, que dá origem à propriedade das proteínas de reconhecerem de modo preciso as moléculas, é fundamental para explicar muitos dos fenômenos da farmacologia. Não é exagero dizer que a capacidade das proteínas de interagir de maneira altamente seletiva com outras moléculas — inclusive com outras proteínas — é a base das máquinas vivas. Sua relevância para o entendimento da ação dos fármacos será um tema recorrente neste livro.

Por fim, é preciso enfatizar que nenhum fármaco age com especificidade total. Assim, os antidepressivos tricíclicos (Cap. 46) atuam bloqueando os transportadores de monoaminas, mas são famosos por produzirem efeitos colaterais (p. ex., boca seca) relacionados com sua capacidade de bloquear diversos receptores. Em geral, quanto menor a potência de um fármaco, e maior a dose necessária, maior a probabilidade de que outros sítios de ação, diferentes do sítio primário, ganhem importância. Em termos clínicos, esse fato está frequentemente associado ao aparecimento de efeitos colaterais indesejados, dos quais nenhum fármaco está livre.

Desde a década de 1970, a pesquisa farmacológica tem tido sucesso na identificação dos alvos proteicos de muitos tipos diferentes de fármacos. Atualmente, sabe-se que fármacos como os analgésicos opioides (Cap. 41), os canabinoides (Cap. 18) e os tranquilizantes benzodiazepínicos (Cap. 43), cujos efeitos foram descritos com grande minúcia

durante muitos anos, têm como alvos receptores bem definidos, que foram completamente caracterizados por técnicas de clonagem de genes (Cap. 3).

CLASSIFICAÇÃO DE RECEPTORES

▼ Quando a ação de um fármaco pode ser associada a um receptor específico, tem-se um meio valioso para as etapas de classificação e aperfeiçoamento do processo de planejamento de fármacos. Por exemplo, a análise farmacológica das ações da histamina (Cap. 17) mostrou que alguns dos efeitos dessa substância (os efeitos H_1 , como a contração da musculatura lisa) eram fortemente antagonizados pelos antagonistas competitivos da histamina então conhecidos. Em 1970, Black e seus colaboradores sugeriram que as outras ações apresentadas pela histamina, que incluíam um efeito estimulante sobre a secreção gástrica, poderiam representar a existência de uma segunda classe de receptores para a histamina (H_2). Ao testar uma série de análogos da histamina, constataram que algumas dessas substâncias agiam de modo seletivo produzindo efeitos H_2 , acompanhados de pouca atividade H_1 . Ao analisar quais partes da molécula da histamina conferiam esse tipo de especificidade, esses pesquisadores foram capazes de desenvolver antagonistas seletivos, que provaram ser eficientes no bloqueio da secreção ácida do estômago, um acontecimento de grande importância terapêutica (Cap. 29). Posteriormente, foram descobertos dois outros tipos de receptores para a histamina (H_3 e H_4).

A classificação dos receptores com base nas respostas farmacológicas continua a ser uma perspectiva valiosa e amplamente utilizada. Contudo, tratamentos experimentais mais recentes produziram novos critérios para a classificação dos receptores. A medição direta da ligação do ligante ao receptor (ver adiante) permitiu a determinação de muitos subtipos novos de receptores, que não poderiam ser facilmente distinguidos por meio do estudo de efeitos farmacológicos. A clonagem molecular (Cap. 3) forneceu uma base completamente nova para a classificação em um nível muito mais rico de detalhes que aquele que pode ser obtido por meio da análise farmacológica. Por fim, a análise das vias bioquímicas associadas à ativação dos receptores (Cap. 3) fornece ainda uma outra base para classificação.

Como resultado dessa explosão de dados, ocorreu que em pouco tempo a classificação dos receptores tornou-se muito mais detalhada. Houve uma proliferação de subtipos de receptores para todos os tipos principais de ligantes; mas o mais preocupante foi o surgimento de classificações moleculares e bioquímicas alternativas incompatíveis com as classes de receptores farmacologicamente definidas já aceitas. A International Union of Pharmacological Sciences (IUPHAR) reuniu vários grupos de especialistas com o objetivo de elaborar classificações concordantes para os principais tipos de receptores, que levassem em conta as informações farmacológicas, moleculares e bioquímicas disponíveis. Esses especialistas têm uma tarefa árdua; suas conclusões não serão perfeitas nem definitivas, mas serão essenciais para garantir uma terminologia coerente. Para o estudante, isso pode parecer um exercício de taxonomia repleto de mistérios, que produz muitos detalhes, mas pouco esclarecimento. Há o perigo de que as tediosas listas com nomes, ações e efeitos colaterais de fármacos que costumavam sobrecarregar o tema sejam substituídas por exaustivas tabelas de receptores, ligantes e vias de transdução. Neste livro, tentamos evitar o excesso de detalhes e tentamos incluir apenas as informações sobre a classificação dos receptores que se mostrem interessantes ou mesmo úteis para explicar as ações de fármacos importantes. Um banco de dados abrangente da IUPHAR bastante útil das classes de receptores conhecidas está disponível (veja www.iuphar-db.org), assim como um resumo regularmente atualizado (Alexander *et al.*, 2009).

INTERAÇÕES FÁRMACO-RECEPTOR

A ocupação de um receptor por uma molécula de um fármaco pode ou não resultar na *ativação* desse receptor. Quando falamos em ativação, estamos querendo dizer que o receptor é afetado de um tal modo pela molécula ligada a ele que acaba desencadeando uma resposta tecidual. Os mecanismos moleculares associados à ativação do receptor são discutidos no Capítulo 3. A ligação e a ativação representam duas etapas distintas da geração de uma resposta mediada por receptor que é iniciada por um agonista (Fig. 2.1). O fármaco que se liga a um receptor sem causar sua

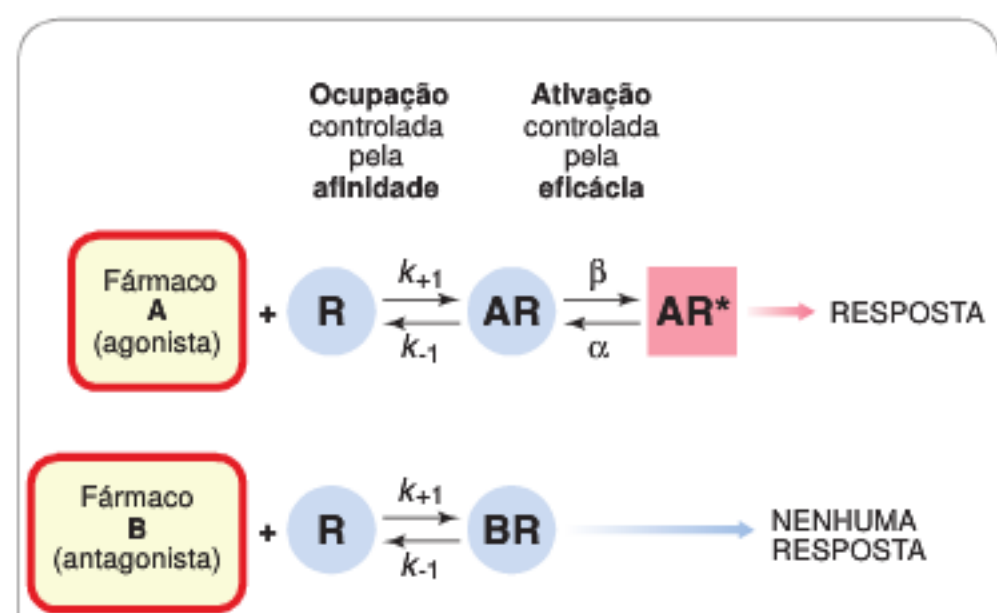


Fig. 2.1 Distinção entre ligação do fármaco e ativação do receptor.

O ligante A é um agonista, pois quando se liga, o receptor (R) tende a tomar-se ativado, enquanto o ligante B é um antagonista, pois sua ligação não leva a ativação. As constantes de velocidade k_{+1} , k_{-1} , α e β para as etapas de ligação e ativação variam entre os fármacos. Para um antagonista, que não ativa o receptor, $\beta = 0$.

ativação e, como consequência disso, impede que um agonista se ligue a esse mesmo receptor, recebe a denominação *antagonista do receptor*. A tendência de um fármaco de se ligar aos receptores é governada por sua *afinidade*, ao passo que a tendência de um fármaco de, uma vez ligado, ativar o receptor é indicada pela sua *eficácia*. Mais adiante, esses termos são definidos de modo mais preciso (p. 13). Os fármacos com alta potência geralmente apresentam alta afinidade pelos receptores e, conseqüentemente, ocupam uma porcentagem significativa de receptores, mesmo em baixas concentrações. Os agonistas também possuem significativa eficácia, enquanto os antagonistas apresentam, no caso mais simples, eficácia zero. Os fármacos que apresentam níveis de eficácia intermediários, ou seja, que desencadeiam uma resposta tecidual submáxima mesmo quando 100% dos receptores estão ocupados, são conhecidos como *agonistas parciais*, e se distinguem dos *agonistas plenos*, cuja eficácia é suficiente para desencadear uma resposta tecidual máxima. Esses conceitos, apesar de serem claramente uma descrição supersimplificada dos eventos que ocorrem no nível molecular (Cap. 3), fornecem uma base útil para a caracterização dos efeitos farmacológicos.

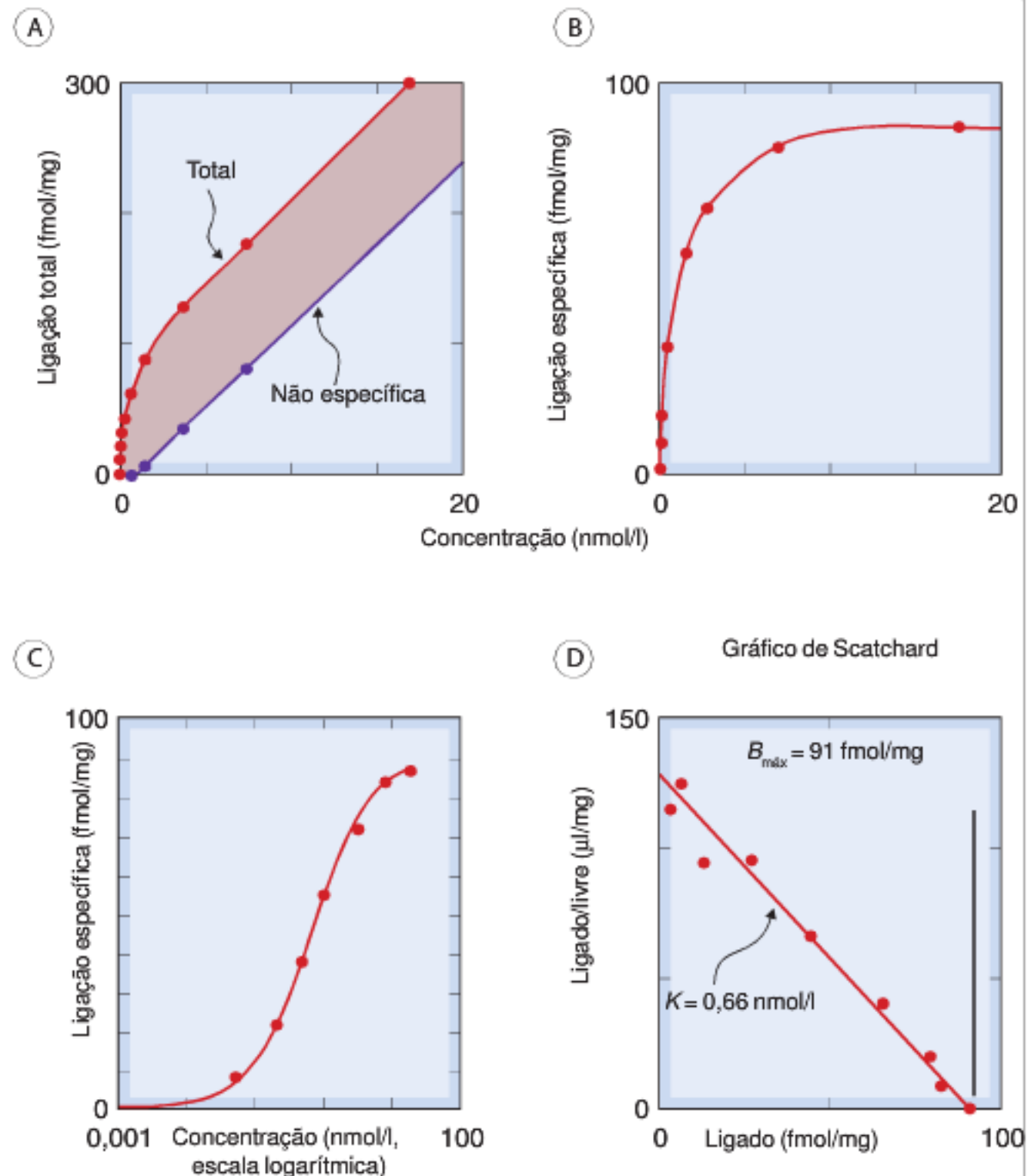
A seguir, discutiremos de forma pormenorizada certos aspectos como a ligação dos fármacos, as curvas de concentração de agonista \times efeito, o antagonismo competitivo, os agonistas parciais e a natureza da eficácia. A compreensão desses conceitos em nível qualitativo é suficiente para muitos propósitos, porém, para uma análise mais detalhada, é necessária uma formulação quantitativa (p. 16).

LIGAÇÃO DE FÁRMACOS A RECEPTORES

▼ Em muitas ocasiões, a ligação dos fármacos aos receptores pode ser medida diretamente com a utilização de moléculas de fármacos (agonistas ou antagonistas) marcadas com um ou mais átomos radiativos (3H , ^{14}C ou ^{125}I). O procedimento usual consiste em incubar amostras de um tecido (ou de fragmentos de membranas) com concentrações variadas de um fármaco radiativo até que o equilíbrio seja alcançado. A radiatividade ligada é medida após a retirada do sobrenadante.

Em tais experimentos há, invariavelmente, uma certa quantidade de "ligação não específica" (*i. e.*, o fármaco é captado por outras estruturas que não receptores) que obscurece o componente específico e necessita ser limitada a um mínimo. A quantidade de ligação não específica é estimada medindo-se a radiatividade captada na presença de uma concentração saturante de um ligante (não radiativo) que inibe completamente a ligação do fármaco marcado aos receptores, sem afetar o componente não específico. A seguir, o valor obtido é subtraído da

Fig. 2.2 Medida da ligação de fármacos a receptores (β -adrenérgicos em membranas de células cardíacas). O ligante é o [3 H]-cianopindolol, um derivado do pindolol (Cap. 14). **[A]** Medidas de ligação total e inespecífica no equilíbrio. A ligação inespecífica é medida na presença de concentração saturante de um agonista não marcado de receptores β -adrenérgicos, que impede a ligação do ligante marcado a esses receptores. A diferença entre as duas linhas representa a ligação específica. **[B]** Gráfico da ligação específica \times concentração. A curva corresponde a uma hipérbole retangular (equação 2.5). **[C]** Gráfico da ligação específica \times concentração (escala logarítmica). A curva sigmoide é uma **curva logística** que representa a escala logarítmica da hipérbole retangular do gráfico B. **[D]** Gráfico de Scatchard (equação 2.7). Esse gráfico fornece uma linha reta a partir da qual os parâmetros K e $B_{\text{máx}}$ da ligação podem ser calculados.



quantidade total de ligação a fim de se obter uma estimativa da quantidade de ligação específica (Fig. 2.2). A curva de ligação (Fig. 2.2B) define a relação existente entre a concentração e a quantidade de fármaco ligado (B , *bound*) e, na maioria dos casos, ajusta-se bem à relação prevista teoricamente (ver Fig. 2.11, adiante), possibilitando a determinação da afinidade do fármaco pelos receptores, assim como da capacidade de ligação ($B_{\text{máx}}$), que representa a densidade de receptores no tecido. Quando combinadas com estudos funcionais, as medições de ligação mostraram-se bastante valiosas. Foi possível confirmar, por exemplo, que a hipótese dos receptores de reserva (p. 13) relativa aos receptores muscarínicos do músculo liso está correta; foi constatado que, de modo geral, os agonistas ligam-se com uma afinidade um tanto baixa e que ocorre um efeito biológico máximo quando a ocupação dos receptores é baixa. Também foi possível mostrar que, nos músculos esqueléticos e em outros tecidos, a desnervação leva a um aumento do número de receptores da célula-alvo, um achado que explica, pelo menos em parte, o fenômeno da *supersensibilidade de desnervação*. De um modo mais geral, parece que o número de receptores tende a aumentar, geralmente no decorrer de alguns dias, quando o hormônio ou transmissor relevante está ausente ou em pequena quantidade, e que esse número tende a diminuir quando essas substâncias estão em excesso, um processo de adaptação aos fármacos ou hormônios que resulta da sua administração continuada (p. 15).

Técnicas de imagem não invasivas, como a *tomografia de emissão de pósitrons* (PET, do inglês, *positron emission tomography*), também podem ser utilizadas para investigar a distribuição de receptores em estruturas como o cérebro humano *in vivo*. Essa técnica foi utilizada, por exemplo, para medir o grau de bloqueio de receptores dopaminérgicos por fármacos antipsicóticos no cérebro de pacientes esquizofrênicos (Cap. 45).

As curvas de ligação dos agonistas com frequência revelam uma aparente heterogeneidade entre os receptores. Por exemplo,

a ligação de agonistas aos receptores muscarínicos (Cap. 13) e também aos receptores β -adrenérgicos (Cap. 14) sugere a existência de pelo menos duas populações de sítios de ligação com afinidades diferentes. Isso se dá provavelmente porque os receptores podem estar soltos ou acoplados, dentro da membrana, a uma outra macromolécula, a proteína G (Cap. 3), que constitui parte do sistema de transdução por meio do qual o receptor exerce seu efeito regulador. A ligação dos antagonistas não apresenta tal complexidade, provavelmente porque os antagonistas, por sua natureza, não conduzem a um evento secundário, o acoplamento à proteína G. Como a ligação do agonista acarreta ativação, a afinidade dos agonistas provou ser um conceito surpreendentemente enganoso, sobre o qual os aficionados gostam de discutir.

RELAÇÃO ENTRE CONCENTRAÇÃO E EFEITO DE FÁRMACOS

Embora a ligação possa ser medida de modo direto, geralmente estamos interessados em uma resposta biológica, como, por exemplo, a elevação da pressão arterial, a contração ou o relaxamento de uma tira de músculo liso em um banho de órgão, a ativação de uma enzima, ou uma resposta comportamental, e esses fenômenos são com frequência representados na forma de uma curva concentração \times efeito (*in vitro*) ou dose \times resposta (*in vivo*), conforme mostrado na Figura 2.3. Tais curvas permitem-nos estimar a resposta máxima que o fármaco é capaz de produzir ($E_{\text{máx}}$) e a concentração ou dose necessária para produzir 50% da resposta máxima (CE_{50} ou DE_{50}), parâmetros úteis para comparar as potências de diferentes fármacos que causam efeitos qualitativamente similares (Cap. 7). Embora pareçam semelhantes às curvas de

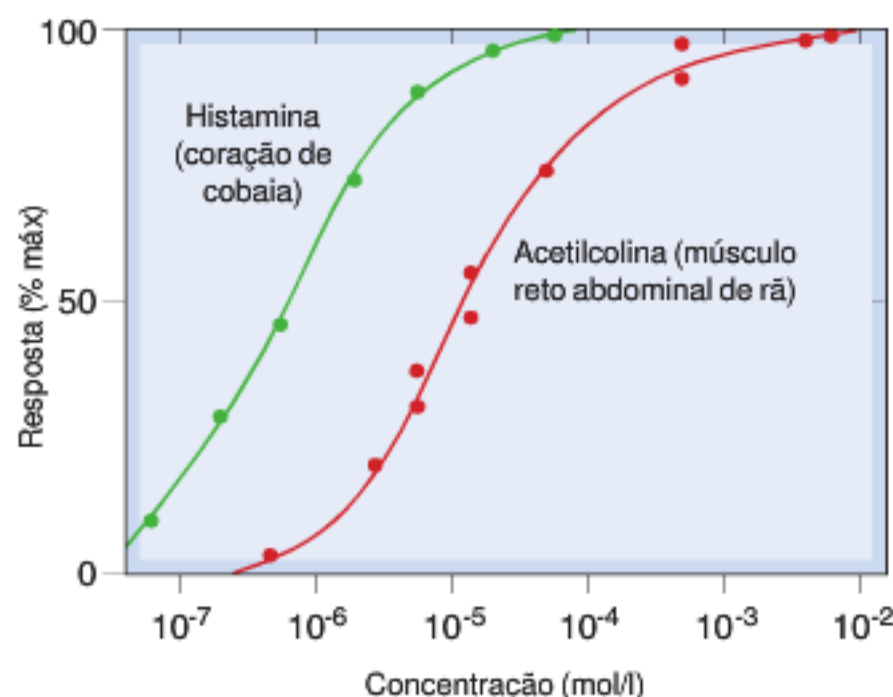


Fig. 2.3 Curvas concentração-efeito observadas experimentalmente. Embora as linhas, traçadas de acordo com a equação de ligação (*binding*) 2.5, coincidam bem com os pontos, tais curvas não fornecem estimativas corretas da afinidade dos fármacos pelos receptores. Isso se dá porque a relação entre a ocupação dos receptores e a resposta geralmente é do tipo não linear.

ligação da Figura 2.2C, as curvas concentração \times efeito não podem ser utilizadas para medir a afinidade de fármacos agonistas a seus receptores, pois a resposta fisiológica produzida não é, via de regra, diretamente proporcional à ocupação dos receptores. Para uma resposta fisiológica integrada, como, por exemplo, a elevação da pressão arterial desencadeada pela epinefrina, muitos fatores devem interagir. A epinefrina (Cap. 14) aumenta o débito cardíaco e constrange alguns vasos sanguíneos enquanto dilata outros, e a alteração da pressão arterial desencadeia uma resposta reflexa sobreposta. Nesse exemplo, o efeito final evidentemente não é a medida direta da ocupação dos receptores, e o mesmo pode ser dito para a maioria dos efeitos induzidos por fármacos.

Ao interpretar curvas concentração \times efeito, é preciso lembrar que a concentração do fármaco junto aos receptores pode diferir da concentração conhecida do fármaco na solução que banha a preparação. Os agonistas podem estar sujeitos a uma rápida degradação enzimática ou a captação por células, conforme se difundem da superfície em direção ao seu sítio de ação, e pode ser alcançado um estado de equilíbrio no qual a concentração do agonista nos receptores é muito menor que a concentração no banho. No caso da acetilcolina, por exemplo, que é hidrolisada pela colinesterase presente na maioria dos tecidos (Cap. 13), a concentração que atinge os receptores pode ser inferior a 1% daquela presente no banho, e já foi constatada uma diferença ainda maior com a norepinefrina (noradrenalina), que é avidamente captada pelas terminações nervosas simpáticas de muitos tecidos (Cap. 14). Portanto, mesmo que a curva concentração \times efeito, como mostrada na Figura 2.3, pareça uma cópia exata da curva de ligação (Fig. 2.2C), ela não pode ser utilizada diretamente para determinar a afinidade de um agonista pelos seus receptores.

ANTAGONISMO COMPETITIVO

Apesar de um fármaco poder inibir a resposta de outro por diversos mecanismos (ver adiante), a competição ao nível do receptor é particularmente importante, tanto no laboratório quanto na clínica, devido às grandes potência e especificidade que podem ser alcançadas.

Na presença de um antagonista competitivo, a ocupação do agonista em uma dada concentração desse agonista é reduzida, pois o receptor só é capaz de receber uma molécula de cada vez. No entanto, como os dois competem entre

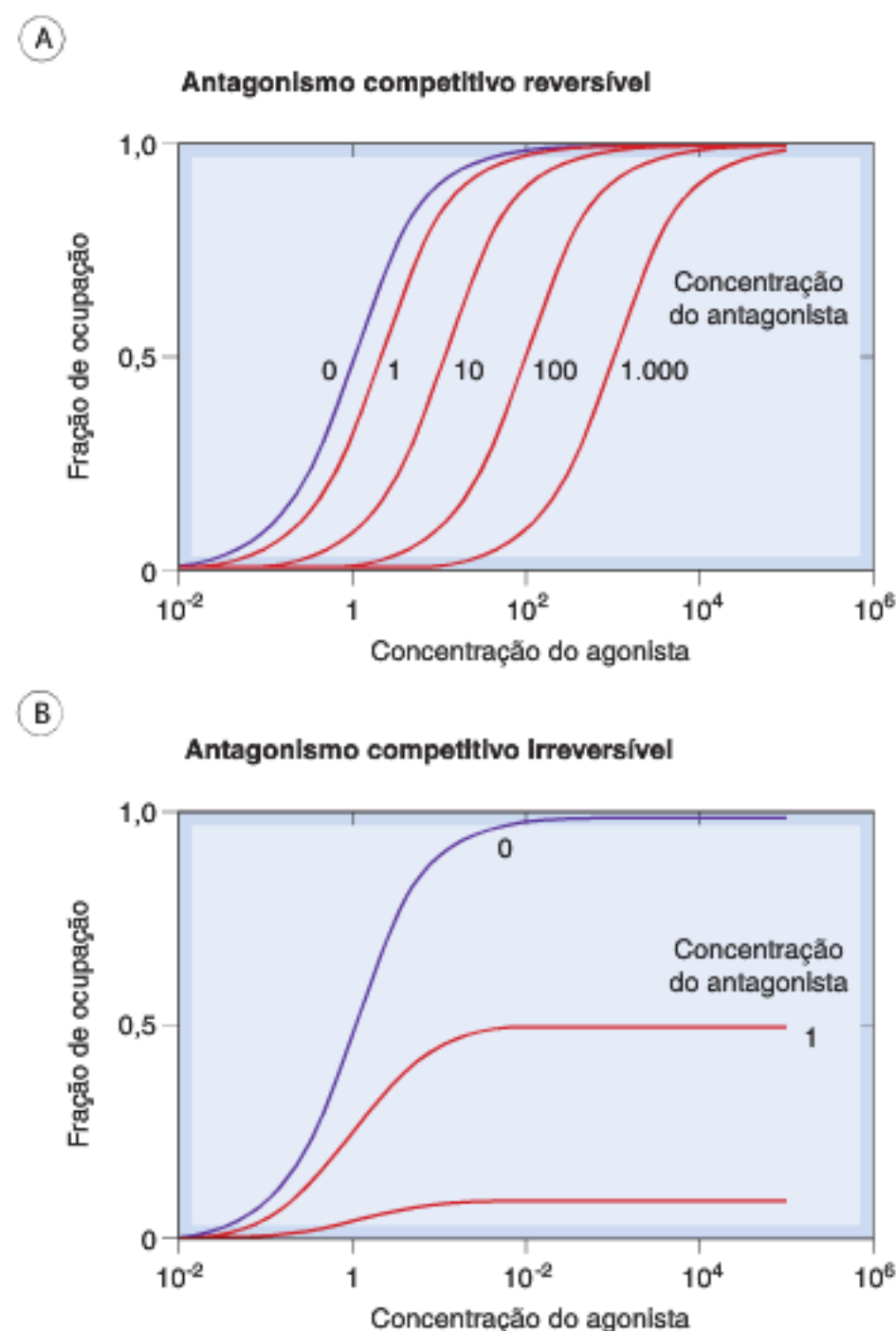


Fig. 2.4 Curvas hipotéticas de concentração \times ocupação na presença de antagonistas competitivos reversível [A] e irreversível [B]. As concentrações estão normalizadas em relação às constantes de equilíbrio, K (i. e., 1,0 corresponde a uma concentração igual a K e resulta em 50%). Note que o aumento da concentração do agonista supera o efeito do antagonista reversível (i. e., o bloqueio é superável), de modo que a resposta máxima não se altera, enquanto o efeito de um antagonista não competitivo é insuperável e a ocupação total pelo agonista não pode ser atingida.

si, o aumento da concentração do agonista é capaz de restabelecer sua ocupação (e, portanto, a resposta do tecido). Nesse caso, diz-se que o antagonismo é *reversível* (*superável*), em contraste com outros tipos de antagonismo (ver adiante), em que o aumento da concentração do agonista não é capaz de superar o efeito bloqueador. Uma análise teórica simples (p. 17) prevê que, na presença de uma concentração fixa do antagonista, a curva log da concentração \times efeito para o agonista desloca-se para a direita, sem nenhuma mudança na inclinação ou no efeito máximo — que é a característica principal do antagonismo competitivo (Fig. 2.4A). O deslocamento é expresso em termos de uma *razão de dose*, r (que é a razão pela qual a concentração do agonista deve ser aumentada para restaurar um dado grau de resposta). A teoria prevê que a razão de dose aumenta linearmente com a concentração do antagonista (p. 17). Essas previsões são frequentemente corroboradas na prática (Fig. 2.5), e exemplos de antagonismo competitivo são muito comuns em farmacologia. A superabilidade do bloqueio do antagonista pode ser importante na prática, pois permite que o efeito funcional do agonista seja restabelecido com um aumento em sua concentração. Em outros tipos de antagonismo (ver a seguir), o bloqueio é geralmente insuperável.

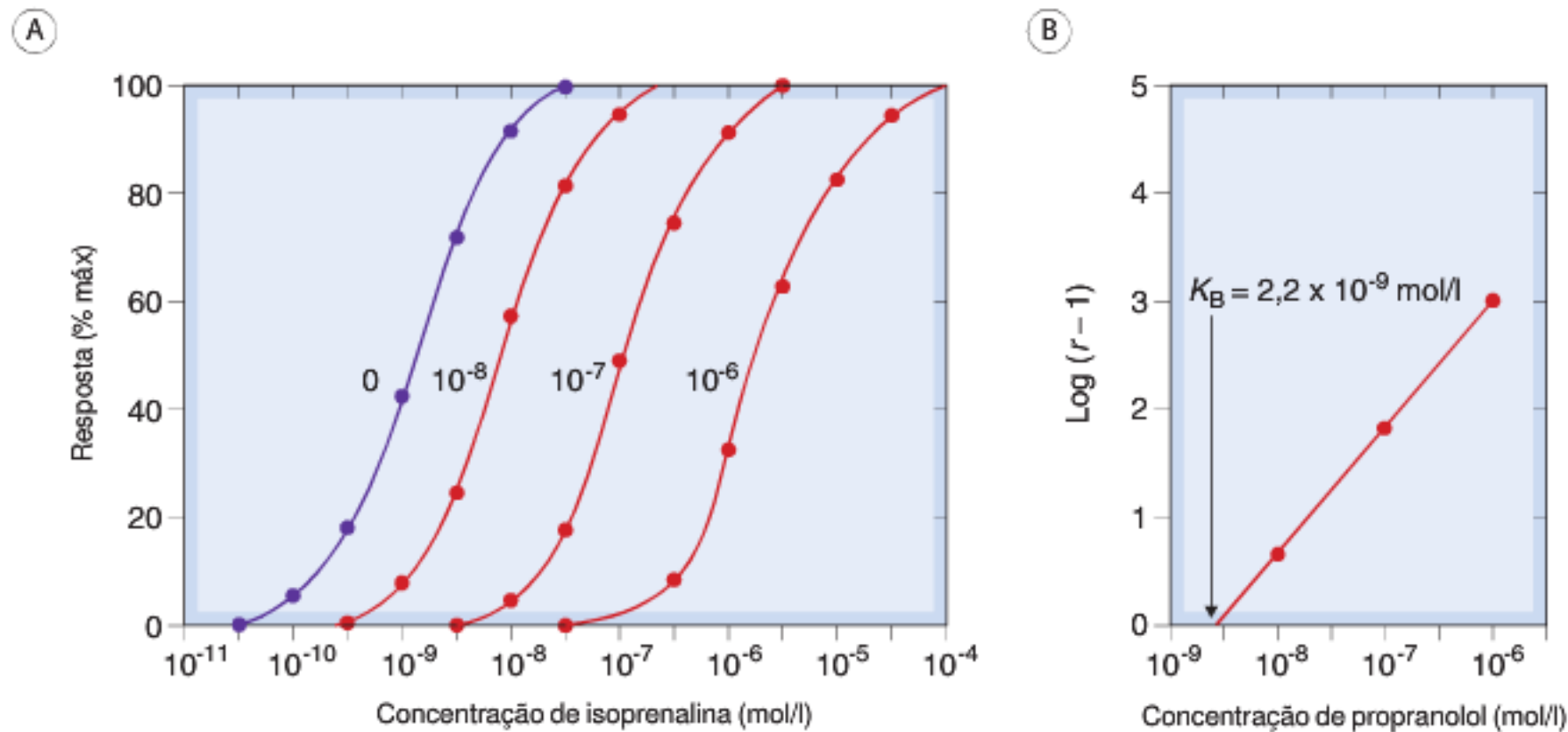


Fig. 2.5 Antagonismo competitivo da isoprenalina pelo propranolol, medido em átrios isolados de cobaias. [A] Curvas concentração × efeito obtidas com várias concentrações de propranolol (indicadas nas curvas). Note o progressivo deslocamento para a direita sem alteração da inclinação ou do valor máximo. [B] Gráfico de Schild (equação 2.10). A constante de equilíbrio (k) relativa ao propranolol é fornecida pela interseção da curva com o eixo das abscissas e corresponde a $2,2 \times 10^{-9}$ mol/l. (Resultados de Potter L T 1967 *J Pharmacol* 155: 91.)

As características marcantes do antagonismo competitivo são:

- deslocamento da curva log da concentração × efeito do agonista para a direita, sem alteração na inclinação ou no efeito máximo
- relação linear entre a razão de dose do agonista e a concentração do antagonista
- evidências de competição provenientes de estudos de ligação (*binding*).

O antagonismo competitivo é o mecanismo mais direto pelo qual um fármaco pode reduzir o efeito de outro (ou de um mediador endógeno), e alguns exemplos estão listados na Tabela 3.1.

▼ As características do antagonismo competitivo reversível descritas previamente refletem o fato de que a taxa de dissociação das moléculas do antagonista são altas o suficiente para que um novo equilíbrio seja rapidamente restabelecido após adição do agonista. De fato, o agonista é capaz de deslocar as moléculas do antagonista dos receptores, apesar de não poder, obviamente, retirar uma molécula de antagonista ligada ao receptor. O deslocamento ocorre porque, ao ocupar uma proporção dos receptores livres, o agonista reduz a taxa de associação das moléculas de antagonista; consequentemente, a taxa de dissociação temporariamente excede a de associação e a ocupação total do antagonista é reduzida.

Antagonismo competitivo

- O antagonismo competitivo reversível é o tipo mais comum e mais importante; possui duas principais características:
 - na presença do antagonista, a curva do log da concentração × efeito do agonista é deslocada para a direita, sem alteração na inclinação ou no efeito máximo, sendo a extensão do deslocamento uma medida da *razão de dose*
 - a razão de dose aumenta linearmente com a concentração do antagonista; a inclinação dessa linha é uma medida da afinidade do antagonista pelo receptor.
- A afinidade do antagonista, medida dessa forma, é amplamente utilizada como base para a classificação do receptor.

O antagonismo competitivo *irreversível*, ou *de não equilíbrio*, ocorre quando o antagonista se dissocia muito lentamente, ou não se dissocia, dos receptores, tendo como resultado a não alteração da ocupação do antagonista quando o agonista é aplicado.²

Os efeitos previstos para os antagonistas reversíveis e irreversíveis são comparados na Figura 2.4.

Em alguns casos (Fig. 2.6A), o efeito teórico é reproduzido com precisão, mas a distinção entre o antagonismo competitivo reversível e irreversível (ou mesmo o antagonismo não competitivo; ver adiante) nem sempre é tão clara. Isso se deve ao fenômeno dos receptores de reserva (p. 13); se a ocupação pelo agonista necessária para produzir a resposta biológica máxima é muito pequena (digamos, 1% do total de receptores), então é possível bloquear irreversivelmente quase 99% dos receptores sem reduzir a resposta máxima. O efeito de uma menor ocupação dos receptores pelo antagonista será o de produzir um deslocamento paralelo da curva log da concentração × efeito que é indistinguível do observado com o antagonismo competitivo reversível (Fig. 2.6B).

O antagonismo competitivo irreversível ocorre com fármacos que possuem grupos reativos que formam ligações covalentes com o receptor. Tais compostos são utilizados principalmente como ferramentas de pesquisa para estudar a função dos receptores e poucos são usados clinicamente. Inibidores enzimáticos irreversíveis que agem de forma semelhante são, no entanto, utilizados clinicamente e incluem fármacos como a aspirina (Cap. 26), o omeprazol (Cap. 29) e os inibidores da monoamino-oxidase (Cap. 46).

EFEITOS ALOSTÉRICOS

▼ Além do sítio de ligação ao agonista, no qual os antagonistas competitivos se ligam, as proteínas dos receptores possuem muitos outros (alostéricos) sítios de ligação (Cap. 3) através dos quais fármacos podem influenciar a função do receptor de várias maneiras, aumentando ou diminuindo a afinidade dos agonistas pelo sítio de ligação do agonista ou modificando a eficácia. Dependendo da direção do efeito, os ligantes podem ser antagonistas alostéricos ou facilitadores alostéricos do efeito agonista, e o efeito pode ser a alteração da inclinação ou do efeito máximo na curva log da concentração × efeito do agonista. Esse tipo de modulação alostérica da função do receptor

²Este tipo de antagonismo é algumas vezes denominado não competitivo, mas esse termo é ambíguo e deve ser evitado neste contexto.

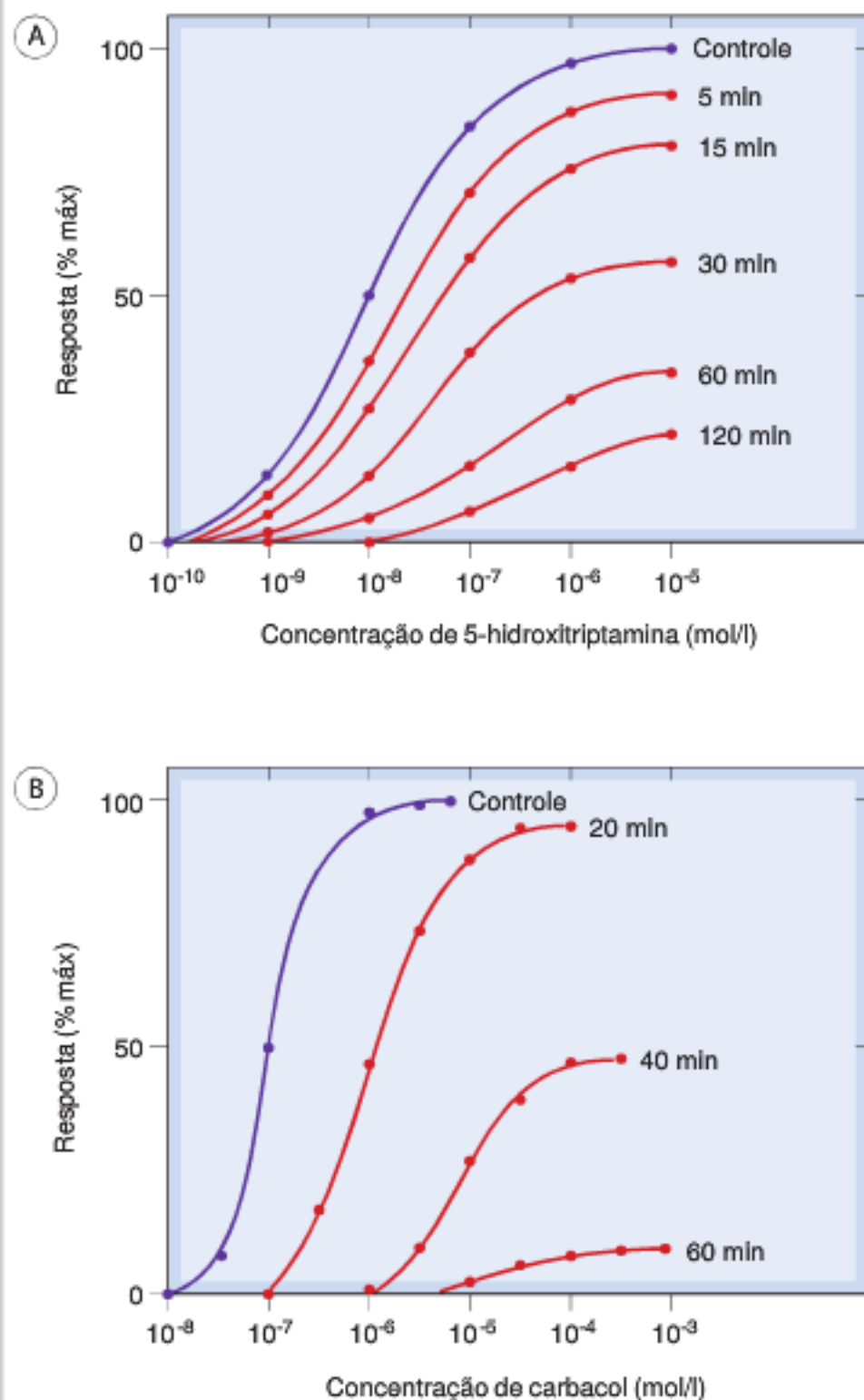


Fig. 2.6 Efeitos dos antagonistas competitivos irreversíveis sobre as curvas concentração de agonista \times efeito. [A] Resposta do músculo liso de estômago de rato à 5-hidroxitriptamina em vários momentos após a adição de metissergida (10^{-9} mol/l). [B] Resposta do estômago de coelho ao carbacol em vários momentos após a adição de dibenamina (10^{-6} mol/l). (Conforme: [A] Frankhuijsen A L, Bonta I L 1974 Eur J Pharmacol 26: 220; [B] Furchgott R F 1965 Adv Drug Res 3: 21.)

vem atraindo muita atenção ultimamente (ver revisão por May *et al.*, 2007) e pode se mostrar mais abrangente do que se pensava. Exemplos bem conhecidos de facilitação alostérica incluem a ação da glicina (ligante alostérico) sobre receptores de glutamato e dos benzodiazepínicos sobre os receptores GABA_A (Cap. 37).

AGONISTAS PARCIAIS E CONCEITO DE EFICÁCIA

Até aqui, consideramos os fármacos ou agonistas, que, ao ocuparem um receptor, ativam-no de algum modo, ou antagonistas, que não produzem ativação. Contudo, a capacidade da molécula de um fármaco de ativar um receptor é, na verdade, uma característica que se manifesta de modo gradual, e não como um processo de tudo ou nada. Quando um grupo de fármacos agonistas quimicamente afins que atua sobre os mesmos receptores é testado em um determinado sistema biológico, constata-se com frequência que a maior resposta que pode ser produzida por aquele fármaco em alta concentração difere de um fármaco para outro.

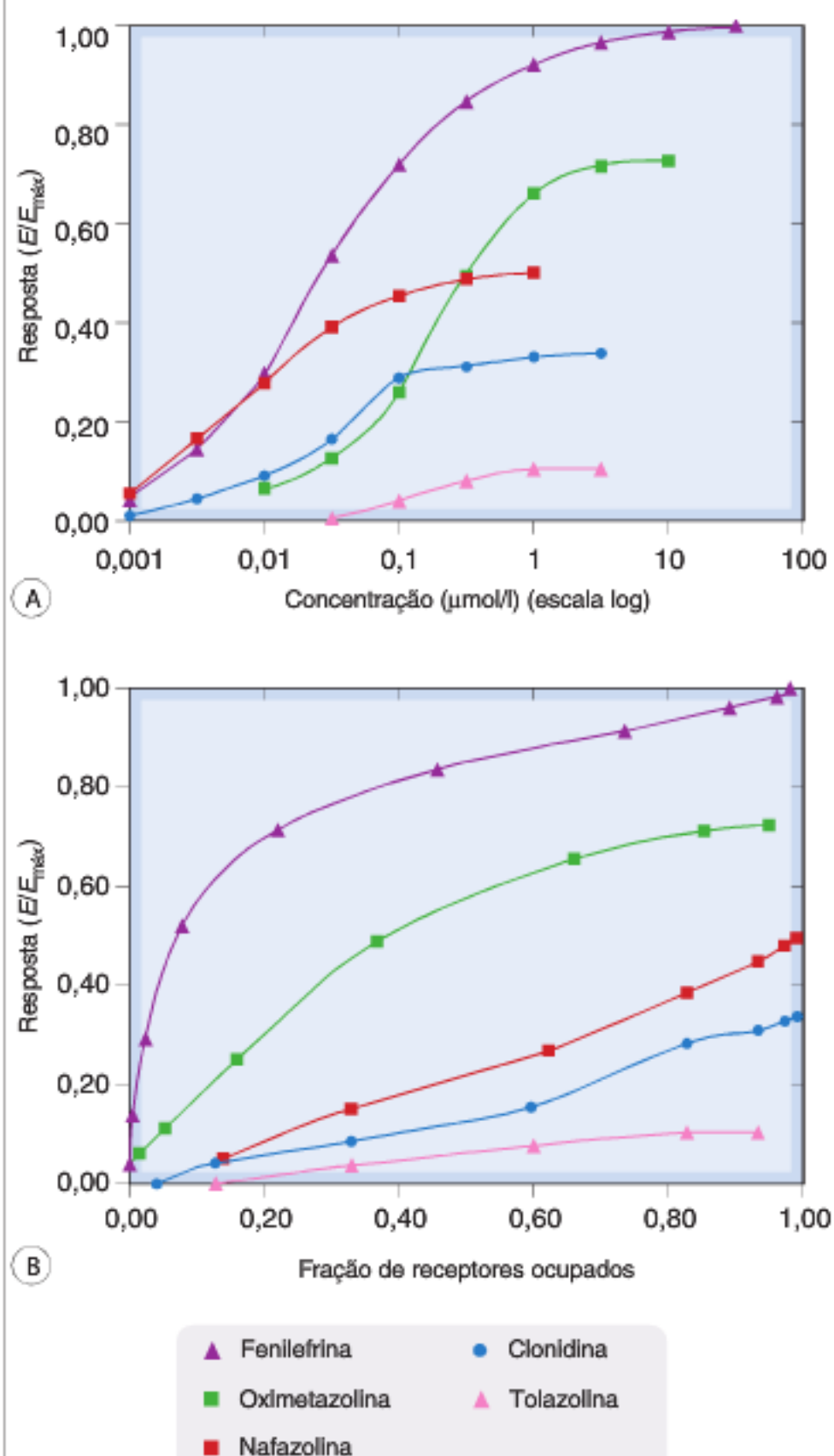


Fig. 2.7 Agonistas parciais. [A] Curvas log da concentração \times efeito para uma série de agonistas do receptor α -adrenérgico levando à contração de uma tira isolada de aorta de coelho. A fenilefrina é um agonista pleno. Os demais são agonistas parciais com diferentes eficácias. [B] A relação entre a resposta e a ocupação do receptor para a série. Note que o agonista pleno, fenilefrina, produz uma resposta quase máxima quando apenas cerca de metade dos receptores está ocupada, enquanto os agonistas parciais produzem uma resposta submáxima mesmo quando estão ocupando todos os receptores. A eficácia da tolazolina é tão baixa que é classificada como um antagonista do receptor α -adrenérgico (Cap. 14). Nesses experimentos, a ocupação do receptor não foi medida diretamente, mas calculada através de estimativas farmacológicas das constantes de equilíbrio dos fármacos. (Dados de Ruffolo *et al.* 1979 J Pharmacol Exp Ther 209: 429-436.)

Alguns compostos (conhecidos como *agonistas plenos*) são capazes de produzir uma resposta máxima (a maior resposta que o tecido é capaz de dar), ao passo que outros (*agonistas parciais*) produzem apenas uma resposta submáxima. A Figura 2.7A mostra as curvas concentração \times efeito de alguns agonistas do receptor α -adrenérgico (Cap. 14) que causam contração de tiras isoladas de aorta de coelho. O agonista

pleno **fenilefrina** produziu o efeito máximo do qual o tecido era capaz; os outros compostos só foram capazes de produzir respostas submáximas e são agonistas parciais. A diferença entre os agonistas plenos e os parciais reside na relação existente entre a ocupação dos receptores e a resposta. No experimento mostrado na Figura 2.7 foi possível estimar a afinidade dos diversos fármacos pelo receptor e, portanto (com base no modelo teórico descrito adiante; p. 17), calcular a fração de receptores ocupados (conhecido como *ocupação*) em função da concentração do fármaco. Gráficos da resposta como uma função da ocupação para diferentes compostos são mostrados na Figura 2.7B, mostrando que a resposta dos agonistas parciais em uma dada ocupação é menor que para os agonistas plenos. O agonista parcial menos eficaz, **tolazolina**, produz uma resposta quase imperceptível, mesmo com 100% de ocupação, e é geralmente classificada como um *antagonista competitivo* (p. 10 e Cap. 14).

Essas diferenças podem ser expressas de modo quantitativo em termos de *eficácia* (e), um parâmetro originalmente definido por Stephenson (1956) que descreve a “força” do complexo agonista receptor em desencadear uma resposta tecidual. No esquema simples mostrado na Figura 2.1, a eficácia descreve a tendência do complexo fármaco-receptor a adotar o estado ativo (AR^*), em vez do estado de repouso (AR). Um fármaco com eficácia zero ($e = 0$) não apresenta nenhuma tendência a causar ativação dos receptores e não leva a uma resposta tecidual. Um fármaco com eficácia³ é um agonista pleno, enquanto os agonistas parciais situam-se em posição intermediária.

▼ Posteriormente, percebeu-se que as características do tecido (p. ex., o número de receptores que ele possui e a natureza do acoplamento entre receptor e resposta; Cap. 3) e do próprio fármaco eram importantes, levando ao desenvolvimento do conceito de *eficácia intrínseca* (Jenkinson, 1996; Kenakin, 1997), que pode ser responsável por diversas evidências anômalas. Por exemplo, dependendo da característica do tecido, um dado fármaco pode agir como agonista pleno em um tecido, porém agonista parcial em outro, e fármacos podem apresentar diferenças em suas potências relativas em diferentes tecidos, apesar de o receptor ser o mesmo.

Seria muito bom poder explicar o que a eficácia significa em termos físicos e compreender por que um fármaco pode ser agonista, enquanto outro, quimicamente muito semelhante, é antagonista. Estamos começando a entender os eventos moleculares que formam a base da ativação dos receptores (descritos no Cap. 3), mas ainda não podemos dar uma resposta clara que explique por que alguns ligantes são agonistas e outros são antagonistas, embora o modelo teórico simples dos dois estados, descrito mais adiante, forneça um ponto de partida útil.

A despeito de sua condição teórica incerta, a eficácia é um conceito de grande importância prática. A **epinefrina** e o **propranolol** (Cap. 14) possuem uma afinidade semelhante por receptores β -adrenérgicos, porém diferem quanto à eficácia. Trata-se de situação capciosa para o médico — e, nesse caso, também para o estudante —, devido à confusão que gera.

ATIVAÇÃO CONSTITUTIVA DE RECEPTORES E AGONISTAS INVERSOS

▼ Embora estejamos acostumados a pensar que os receptores são ativados apenas quando uma molécula de um agonista se liga a eles, há exemplos (De Ligt *et al.*, 2000) nos quais pode ocorrer um nível apreciável de ativação mesmo na ausência de ligantes. Esses exemplos incluem os receptores para benzodiazepínicos (Cap. 43), canabinoides (Cap. 18), serotonina (Cap. 15) e alguns outros mediadores. Além disso, ocorrem mutações nos receptores — tanto espontâneas, em algumas condições patológicas (Bond & Ijzerman, 2006), quanto induzidas experimentalmente (Cap. 4) — que resultam em substancial ativação na ausência de qualquer ligante (*ativação constitutiva*). A atividade em repouso pode ser baixa demais para ter qualquer efeito sob

condições normais, mas pode se tornar evidente quando há receptores expressos em demasia, um fenômeno claramente demonstrado para os receptores β -adrenérgicos (Bond *et al.*, 1995) e que pode chegar a ter implicações fisiopatológicas importantes. Assim, se, digamos, 1% dos receptores estão ativos na ausência de qualquer agonista, em uma célula normal que expressa talvez 10.000 receptores, apenas 100 estarão ativos. Um aumento de 10 vezes no nível de expressão resultará em 1.000 receptores ativos, produzindo um efeito significativo. Nessas condições, pode ser possível para um ligante reduzir o nível de ativação constitutiva; tais fármacos recebem a denominação *agonistas inversos* (Fig. 2.8; De Ligt *et al.*, 2000) para distingui-los dos *antagonistas neutros*, que por si só não afetam o nível de ativação. Os agonistas inversos podem ser considerados fármacos com eficácia negativa, o que os diferencia dos agonistas (eficácia positiva) e dos antagonistas neutros (eficácia zero). Novos exemplos de receptores constitutivamente ativos e de agonistas inversos estão surgindo com frequência crescente (principalmente entre os receptores acoplados à proteína G; Seifert & Wenzel-Seifert, 2002). Em teoria, um agonista inverso, por silenciar receptores constitutivamente ativos, deveria ser mais eficaz que um antagonista neutro em doenças associadas a mutações no receptor ou autoanticorpos direcionados contra o receptor que resultem em um aumento da atividade constitutiva. Esses casos incluem certos tipos de hipertireoidismo, puberdade precoce e doenças da paratireoide (Bond & Ijzerman, 2006). Ainda há necessidade de verificação, mas aparentemente a maioria dos antagonistas utilizados na clínica são, na verdade, agonistas inversos quando testados em sistemas que revelam a ativação constitutiva de receptores. Contudo, a maioria dos receptores — como os gatos — mostra preferência pelo estado inativo, e, por isso, não há diferença prática entre um antagonista competitivo e um agonista inverso. Entretanto, só o tempo dirá se o princípio do agonista inverso será, de modo geral, importante para a terapêutica, mas há grandes expectativas. Até agora, quase todos os exemplos provêm da família de receptores acoplados à proteína G (ver Cap. 3 e a revisão feita por Costa & Cotecchia, 2005), e não está claro se fenômenos similares ocorrem com outras famílias de receptores.

A seção a seguir descreve um modelo simples que explica o agonismo pleno, parcial e inverso em termos da afinidade relativa de diferentes ligantes pelos estados de repouso e ativado do receptor.

Modelo dos dois estados do receptor

▼ Como ilustrado na Figura 2.1, tanto os agonistas quanto os antagonistas ligam-se a receptores, mas apenas os agonistas os ativam. Como podemos expressar essa diferença, e levar em consideração a atividade constitutiva, em termos teóricos? O modelo dos dois estados (Fig. 2.9) fornece uma abordagem simples, mas útil. Conforme mostrado na Figura 2.1, prevemos que o receptor ocupado é capaz de passar de um estado de “repouso” (R) para um estado ativado (R^*), sendo o R^* facilitado pela ligação de uma molécula de um agonista, mas não de uma molécula de um antagonista. Como descrito anteriormente, os receptores podem apresentar uma ativação constitutiva (i. e., a conformação R^* pode ocorrer sem que qualquer ligante se una aos receptores), assim o fármaco administrado encontra uma mistura com um equilíbrio entre R e R^* (Fig. 2.9). Se o fármaco tiver uma afinidade maior por R^* do que por R , causará um deslocamento no equilíbrio na direção de R^* (i. e., o fármaco promoverá a ativação do receptor e será classificado como agonista). Se a preferência do fármaco por R^* for muito grande, quase todos os receptores ocupados adotarão a conformação R^* , e esse fármaco será um agonista pleno (eficácia positiva); se o fármaco mostrar apenas uma seletividade moderada por R^* (digamos, cinco a 10 vezes), uma proporção menor dos receptores ocupados irá adotar a conformação R^* e este será um agonista parcial; se ele não mostrar nenhuma preferência, o equilíbrio $R:R^*$ vigente não será perturbado, e esse fármaco será um antagonista competitivo (eficácia zero), ao passo que, se ele preferir R , deslocará o equilíbrio em direção a R e será um agonista neutro (eficácia negativa). Como consequência, podemos considerar a eficácia como uma propriedade determinada pela afinidade relativa de um ligante por R e R^* , uma explicação conhecida como *hipótese dos dois estados*, que é bastante útil visto que propõe uma interpretação física para o significado normalmente misterioso da eficácia, além de explicar a existência de agonistas inversos.

Contudo, o modelo dos dois estados apresenta um problema importante: como sabemos agora, os receptores não estão, de fato, restritos a dois estados distintos, mas possuem uma flexi-

³Na formulação de Stephenson, eficácia é a recíproca da ocupação necessária para produzir 50% da resposta máxima, logo $e = 25$ significa que 50% da resposta máxima ocorre com 4% de ocupação. Não existe limite superior teórico para a eficácia.

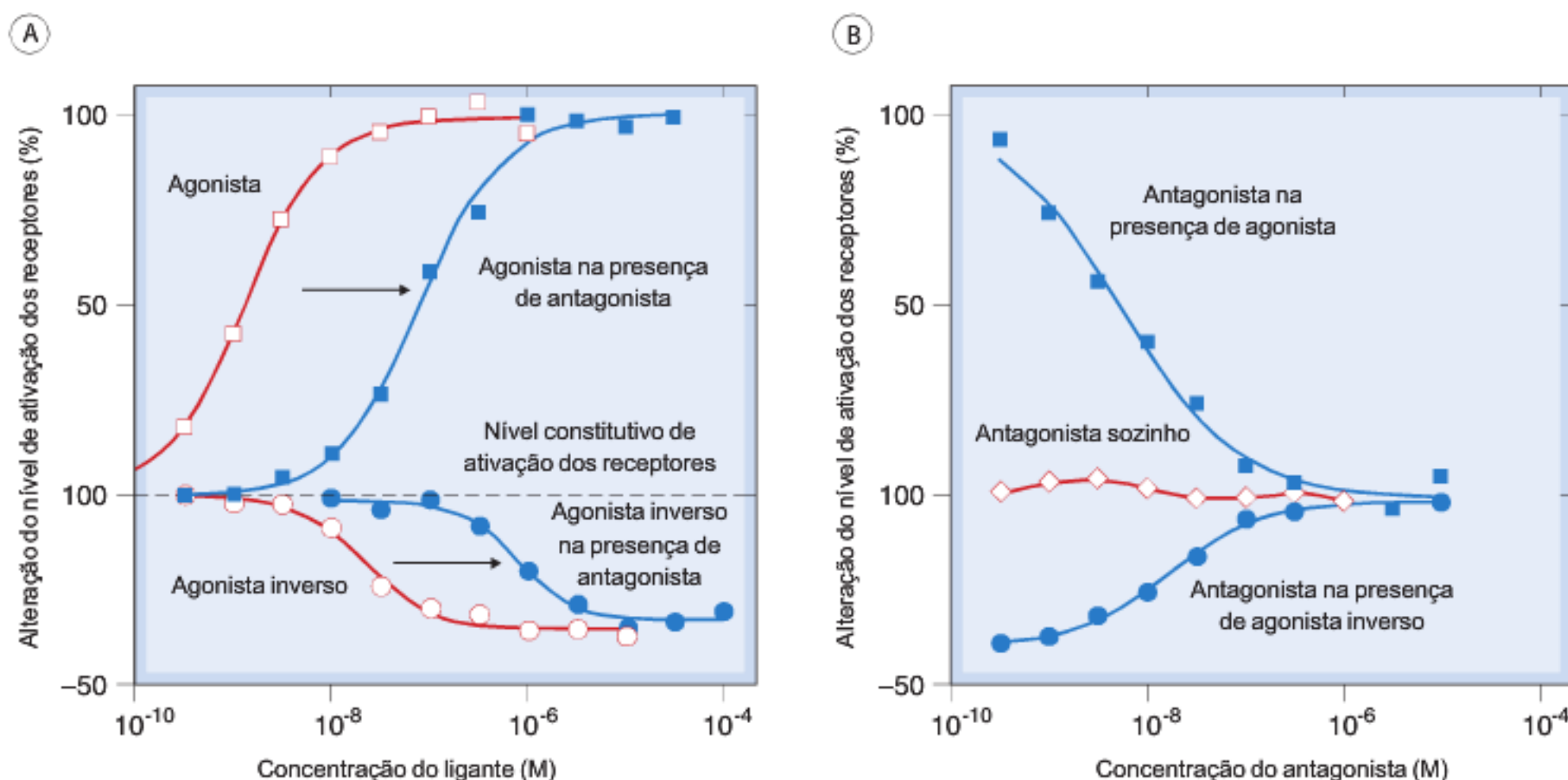


Fig. 2.8 Agonismo inverso. Interação de um antagonista competitivo com agonistas normais e agonistas inversos em um sistema que mostra a ativação dos receptores na ausência de quaisquer ligantes adicionados (ativação constitutiva). [A] O grau de ativação dos receptores (escala vertical) aumenta na presença de um agonista (quadrados vazios) e diminui na presença de um agonista inverso (círculos vazios). A adição de um antagonista competitivo desloca ambas as curvas para a direita (símbolos cheios). [B] O antagonista sozinho não altera o nível de atividade constitutiva (símbolos vazios), porque tem uma afinidade igual pelos estados ativo e inativo dos receptores. Na presença de um agonista (quadrados cheios) ou de um agonista inverso (círculos cheios), o antagonista restaura o sistema no sentido do nível constitutivo de atividade. Esses dados (reproduzidos com permissão de Newman-Tancredi A et al. 1997 Br J Pharmacol 120: 737-739) foram obtidos com receptores para 5-hidroxitriptamina (5-HT) humanos clonados, expressos em uma linhagem de células. (Agonista, 5-carboxamidotriptamina; agonista inverso, espiperona; antagonista, WAY 100635; concentração do ligante [M = mol/l]; consulte o Cap. 15 para informações sobre a farmacologia dos receptores de 5-HT.)

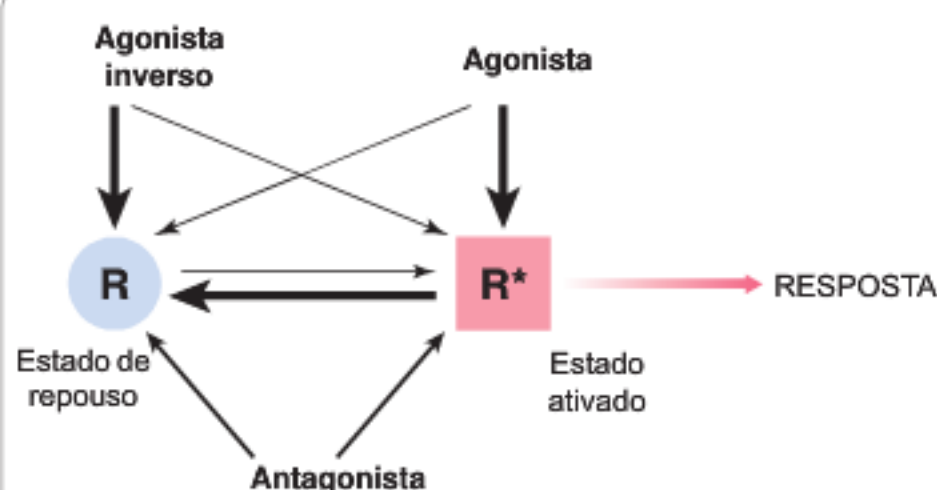


Fig. 2.9 Modelo dos dois estados. A figura mostra um receptor em dois estados conformacionais, "repouso" (R) e "ativado" (R*), presentes em equilíbrio. Normalmente, quando não há nenhum ligante, o equilíbrio está bastante deslocado para a esquerda, havendo poucos receptores no estado R*. Quanto aos receptores constitutivamente ativos, uma proporção apreciável adota a conformação R* na ausência de qualquer ligante. Os agonistas têm uma afinidade mais alta por R* do que por R, e assim deslocam o equilíbrio para a direita, na direção R*. Quanto maior a afinidade relativa por R* em relação a R, maior a eficácia do agonista. O agonista inverso tem maior afinidade por R do que por R* e desse modo desloca o equilíbrio para a esquerda. Um antagonista "neutro" tem afinidade igual por R e R*, por isso ele por si só não consegue afetar o equilíbrio conformacional, mas é capaz de reduzir, por meio de competição, a ligação de outros ligantes.

Agonistas, antagonistas e eficácia

- Os fármacos que agem sobre os receptores podem ser *agonistas* ou *antagonistas*.
- Os agonistas dão origem a alterações no funcionamento celular, que produzem efeitos de vários tipos; os antagonistas ligam-se a receptores sem originar tais alterações.
- A potência dos agonistas depende de dois parâmetros: *afinidade* (i. e., a tendência do agonista de ligar-se a receptores) e *eficácia* (i. e., a capacidade de, uma vez ligado a um receptor, dar início a alterações que provocam efeitos).
- A eficácia dos antagonistas é igual a zero.
- Os *agonistas plenos* (que são capazes de produzir efeitos máximos) possuem alta eficácia; os *agonistas parciais* (que são capazes de produzir apenas efeitos submáximos) possuem eficácia intermediária.
- De acordo com o modelo dos dois estados, a eficácia reflete a afinidade relativa do composto pelos estados de repouso e ativado do receptor. Os agonistas mostram seletividade pelo estado ativado; os antagonistas não exibem seletividade. Esse modelo, embora útil, não é capaz de explicar a complexidade da ação dos agonistas.
- Os *agonistas inversos* apresentam seletividade pelo estado de repouso do receptor. Esse fato é importante apenas em situações incomuns nas quais os receptores mostram uma *atividade constitutiva*.

bilidade conformacional muito maior, de modo que há mais do que uma conformação inativa e uma ativa. As diferentes conformações que os receptores são capazes de adotar podem ser estabilizadas preferencialmente por diferentes ligantes e podem produzir diferentes efeitos funcionais pela ativação de diferentes vias de transdução de sinal (Cap. 3). Entretanto, a redefinição do conceito de eficácia para um modelo de multiestados é uma tarefa difícil e exige a elaboração de uma teoria de transição de estados mais complicada do que aquela descrita aqui.

RECEPTORES DE RESERVA

▼ Stephenson (1956), ao estudar as ações de análogos da acetilcolina em tecidos isolados, constatou que muitos agonistas plenos eram capazes de desencadear respostas máximas ocupando um número muito pequeno de receptores, frequentemente menos que 1%. Isso significa que o mecanismo que associa a resposta à ocupação dos receptores tem uma substancial capacidade de reserva. Pode-se dizer que tais sistemas possuem *receptores de reserva* ou uma reserva de receptores. Esse fenômeno é comum com fármacos que desencadeiam a contração da musculatura lisa, mas é menos comum com aqueles que suscitam outros tipos de resposta mediada por receptores, como secreção, relaxamento da musculatura lisa ou estimulação cardíaca. Nesses casos, o efeito é mais proporcional ao nível de ocupação de receptores. A existência de receptores de reserva não implica qualquer subdivisão funcional do conteúdo de receptores, mas simplesmente que esse conteúdo é maior que o número necessário para desencadear uma resposta completa. Essa quantidade excessiva de receptores, acima da que é realmente necessária, poderia dar a ideia de que se trata de um arranjo biológico no qual há muito desperdício. Todavia, isso significa que um dado número de complexos agonista-receptor, que corresponde a um determinado nível de resposta biológica, pode ser alcançado com uma concentração de hormônio ou neurotransmissor inferior àquela necessária, caso houvesse menos receptores à disposição. Dessa forma, obtém-se uma economia na secreção de hormônio ou transmissor à custa de mais receptores serem postos à disposição.

ANTAGONISMO E SINERGISMO FARMACOLÓGICO

Com frequência, o efeito de um fármaco é reduzido ou aumentado na presença de um outro fármaco. O antagonismo competitivo, descrito anteriormente, é um mecanismo comum e importante, que será encontrado ao longo deste livro. No entanto, diversos outros mecanismos podem ser responsáveis por interações inibitórias ou facilitadoras entre fármacos. A lista a seguir inclui os mais importantes:

- antagonismo químico
- antagonismo farmacocinético
- bloqueio da relação receptor-efetador
- antagonismo fisiológico.

ANTAGONISMO QUÍMICO

O antagonismo químico refere-se à situação pouco comum na qual duas substâncias se combinam em solução; como consequência, o efeito do fármaco ativo é perdido. Exemplos disso incluem o uso de agentes quelantes (p. ex., **dimercaprol**) que se ligam a metais pesados e, dessa forma, reduzem sua toxicidade, e o uso do anticorpo neutralizante **infiximabe**, que possui uma ação anti-inflamatória devido à sua habilidade de sequestrar o fator de necrose tumoral (TNF, do inglês, *tumor necrosis factor*, uma citocina inflamatória; Cap. 17).

ANTAGONISMO FARMACOCINÉTICO

O antagonismo farmacocinético descreve a situação em que o "antagonista" reduz de fato a concentração do fármaco ativo em seu sítio de ação. Isso pode ocorrer de várias maneiras. A velocidade de degradação metabólica do fármaco ativo pode ser aumentada (p. ex., redução do efeito anticoagulante da **varfarina** quando é administrado um agente que

Antagonismo farmacológico



O antagonismo farmacológico ocorre por meio de vários mecanismos:

- antagonismo químico (interação em solução)
- antagonismo farmacocinético (um fármaco que afeta a absorção, o metabolismo ou a eliminação de outro)
- antagonismo competitivo (ambos os fármacos ligam-se ao mesmo receptor); esse antagonismo pode ser reversível ou irreversível
- antagonismo não competitivo (o antagonista interfere na relação receptor-efetador)
- antagonismo fisiológico (dois agentes que produzem efeitos fisiológicos opostos).

acelera seu metabolismo hepático, como o **fenobarbital** Caps. 9 e 56). Outra possibilidade é a velocidade de absorção do fármaco ativo no trato gastrointestinal ser reduzida, ou a velocidade de eliminação renal ser aumentada. São comuns as interações desse tipo, discutidas com mais detalhes no Capítulo 56, e podem ter importância na prática clínica.

BLOQUEIO DA RELAÇÃO RECEPTOR-EFETUADOR

O antagonismo não competitivo descreve a situação em que o antagonista bloqueia, em algum ponto adiante do receptor, a cadeia de eventos que leva à produção de uma resposta ao agonista. Por exemplo, fármacos como o **verapamil** e o **nifedipino** impedem o influxo de Ca^{2+} através da membrana celular (Cap. 22) e assim bloqueiam de forma inespecífica a contração do músculo liso produzida por outros fármacos. Como regra, o efeito será o de reduzir a inclinação e o efeito máximo da curva log da concentração \times efeito do antagonista, porém é possível que algum grau de deslocamento da curva para a direita ocorra também.

ANTAGONISMO FISIOLÓGICO

Antagonismo fisiológico é uma expressão utilizada livremente para descrever a interação entre dois fármacos cujas ações opostas no organismo tendem a se anular mutuamente. Por exemplo, a **histamina** age sobre receptores das células parietais da mucosa gástrica estimulando a secreção ácida, enquanto o **omeprazol** bloqueia esse efeito por meio da inibição da bomba de prótons; pode-se dizer que esses fármacos atuam como antagonistas fisiológicos.

DESSENSIBILIZAÇÃO E TAQUIFILAXIA

Com frequência, o efeito de um fármaco diminui gradualmente quando ele é administrado de maneira contínua ou repetida. *Dessensibilização* e *taquifilaxia* são termos sinônimos utilizados para descrever esse fenômeno, que muitas vezes se desenvolve em poucos minutos. Já o termo *tolerância* é convencionalmente empregado para descrever uma diminuição mais gradual da responsividade a um fármaco, que leva dias ou semanas para se desenvolver, porém a distinção entre esses termos não é muito precisa. Às vezes, o termo *refratariedade* também é empregado, principalmente em relação à perda da eficácia terapêutica. *Resistência a um fármaco* é uma expressão utilizada para descrever a perda de eficácia dos fármacos antimicrobianos ou antineoplásicos (Caps. 49 e 55). Muitos mecanismos diferentes podem dar origem a esse tipo de fenômeno. Eles englobam:

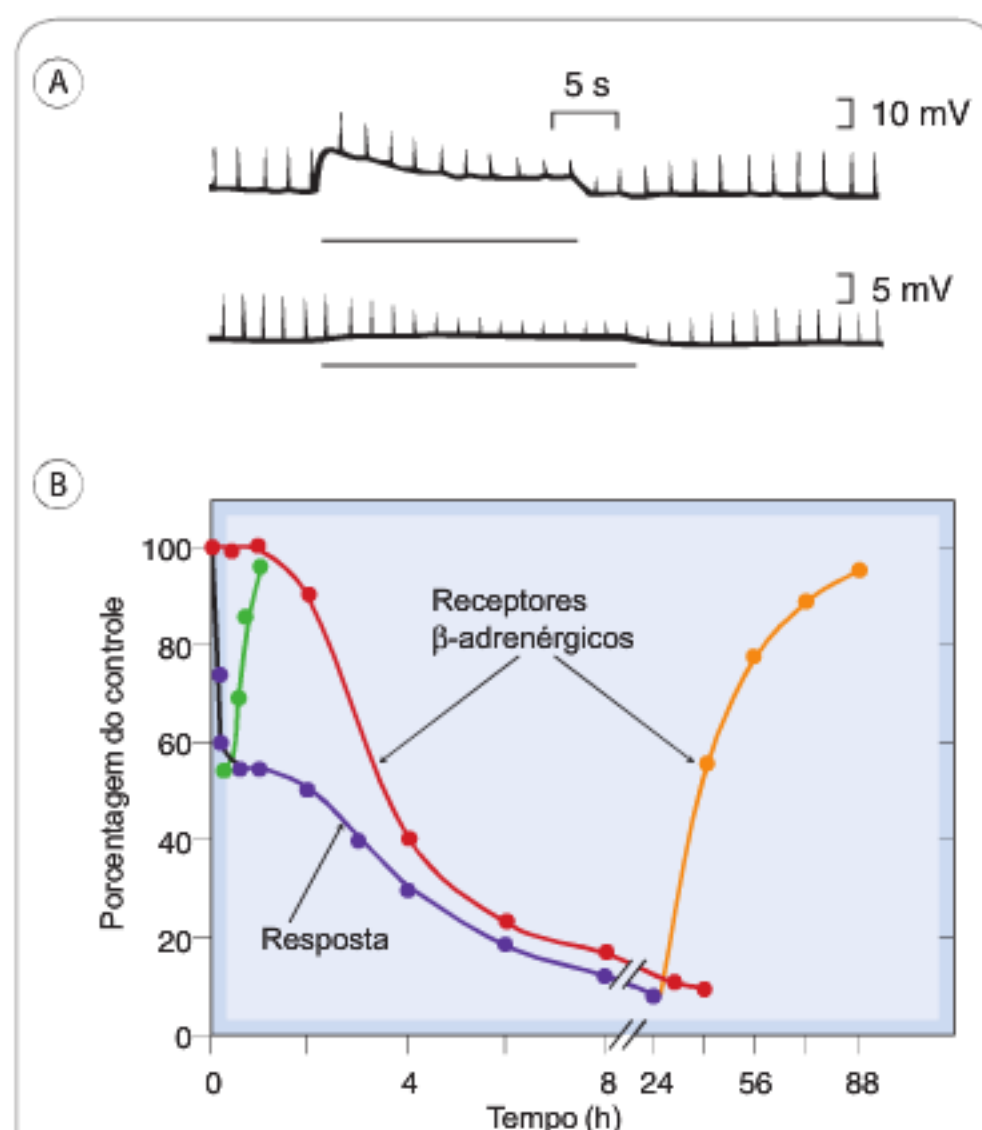


Fig. 2.10 Dois tipos de dessensibilização de receptores. [A] Acetilcolina (ACh) em placa terminal motora de rã. Despolarizações breves (deflexões para cima) são produzidas por pulsos curtos de ACh liberada de uma micropipeta. Um pulso longo (linha horizontal) faz com que a resposta decline durante um período de cerca de 20 segundos por causa da dessensibilização, e a recuperação ocorre dentro de um período de tempo semelhante. [B] Receptores β -adrenérgicos de células de glioma de rato em cultura de tecido. Adicionou-se isoprenalina ($1 \mu\text{mol/l}$) no tempo zero. Em seguida, a resposta da adenilato ciclase e a densidade de β -adrenérgicos foram medidas em vários momentos. Durante a fase de desacoplamento inicial, a resposta (linha violeta) declina, sem que ocorra alteração na densidade de receptores (linha vermelha). Posteriormente a resposta declina mais, concomitantemente com o desaparecimento de receptores da membrana por internalização. As linhas verde e laranja mostram a recuperação da resposta e a densidade de receptores após a isoprenalina ter sido removida durante a fase inicial ou tardia. (De: [A] Katz B, Thesleff S 1957 J Physiol 138: 63; [B] Perkins J P 1981 Trends Pharmacol Sci 2: 326.)

- alteração em receptores
- translocação de receptores
- depleção de mediadores
- aumento da degradação metabólica do fármaco
- adaptação fisiológica
- extrusão ativa do fármaco das células (principalmente relevante na quimioterapia antineoplásica; Cap. 55).

ALTERAÇÃO EM RECEPTORES

Entre os receptores diretamente acoplados a canais iônicos (Cap. 3), a dessensibilização é com frequência rápida e pronunciada. Na junção neuromuscular (Fig. 2.10A), o estado dessensibilizado é causado por uma alteração conformacional do receptor, que produz uma estreita ligação da molécula do agonista com o receptor, sem que ocorra abertura do canal iônico. A fosforilação de regiões intracelulares da proteína receptora consiste em um mecanismo secundário, mais lento, por meio do qual os canais iônicos se tornam dessensibilizados.

A maioria dos receptores acoplados à proteína G (Cap. 3) também apresenta dessensibilização (Fig. 2.10B). A fosforilação do receptor interfere na sua capacidade de ativar as cascatas dos segundos mensageiros, embora o receptor ainda

seja capaz de se ligar à molécula do agonista. Os mecanismos moleculares desse “desacoplamento” foram descritos por Lefkowitz *et al.* (1998) e são descritos no Capítulo 3. Esse tipo de dessensibilização geralmente leva alguns minutos para se desenvolver, e a sensibilidade do receptor restabelece-se em velocidade semelhante quando o agonista é retirado.

É possível perceber que o modelo dos dois estados em sua forma simples, discutido anteriormente, necessita ser reelaborado para incorporar os estados “dessensibilizados” do receptor.

TRANSLOCAÇÃO DE RECEPTORES

A exposição prolongada a agonistas muitas vezes causa uma diminuição gradual do número de receptores expressos na superfície das células, como consequência da *internalização* desses receptores. A ocorrência desse fenômeno com os receptores β -adrenérgicos é mostrada na Figura 2.10B. Trata-se de um processo mais lento do que o desacoplamento descrito anteriormente. Em estudos com culturas de células, em 8 horas o número de receptores β -adrenérgicos pode cair para cerca de 10% do normal na presença de uma concentração baixa de **isoprenalina**, e a recuperação leva alguns dias. Alterações similares foram descritas para outros tipos de receptor, inclusive aqueles que se ligam a diversos peptídeos. Os receptores internalizados são levados para dentro da célula por endocitose de porções da membrana, um processo que também depende de fosforilação do receptor. Esse tipo de adaptação é comum com receptores para hormônios e tem relevância incontestável para os efeitos produzidos por fármacos administrados durante períodos prolongados. Em geral, representa uma complicação indesejada quando associada a fármacos utilizados na prática clínica, contudo é possível tirar vantagem disso. Por exemplo, o **hormônio liberador de gonadotrofinas** (Cap. 34) é empregado no tratamento da endometriose e do câncer de próstata; quando administrado de modo contínuo, esse hormônio inibe de modo paradoxal a liberação das gonadotrofinas (em oposição ao efeito estimulante normal da secreção fisiológica, que é pulsátil).

DEPLEÇÃO DE MEDIADORES

Em alguns casos, a dessensibilização está associada à depleção de uma substância intermediária essencial. Fármacos como a **anfetamina**, que age liberando aminas das terminações nervosas (Caps. 14 e 47), exibem uma acentuada taquifilaxia, em função de os depósitos de aminas serem esgotados.

ALTERAÇÃO NO METABOLISMO DOS FÁRMACOS

A tolerância a alguns fármacos, por exemplo, **barbitúricos** (Cap. 43) e **etanol** (Cap. 48), ocorre em parte porque a administração repetida da mesma dose leva a uma redução progressiva da concentração plasmática do fármaco em virtude do aumento de sua degradação metabólica. O grau de tolerância resultante é geralmente moderado, e, no caso dos dois exemplos apresentados, outros mecanismos contribuem para a significativa tolerância que de fato ocorre. Por outro lado, a tolerância pronunciada aos **nitrovasodilatadores** (Caps. 20 e 22) resulta principalmente da diminuição do metabolismo, que reduz a liberação do mediador ativo, o óxido nítrico.

ADAPTAÇÃO FISIOLÓGICA

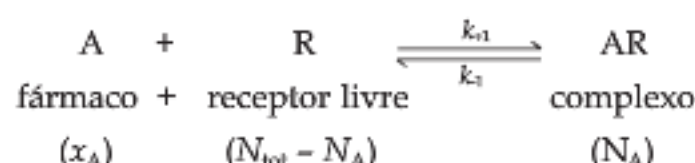
Pode ocorrer diminuição do efeito de um fármaco quando esse efeito é anulado por uma resposta homeostática. Por exemplo, o efeito redutor da pressão arterial exercido pelos **diuréticos tiazídicos** é limitado por causa da gradual ativação do sistema renina-angiotensina (Cap. 22). Tais mecanismos homeostáticos são muito comuns, e, quando ocorrem lentamente, o resultado é um gradual desenvolvimento de tolerância. É um fato comum que muitos efeitos farmacológicos colaterais, como náuseas e sonolência, tendem a diminuir mesmo que a administração do fármaco seja mantida. É de se supor que algum tipo de adaptação fisiológica ocorra, presumivelmente associada à expressão alterada de um gene que acarreta alteração dos níveis de várias moléculas reguladoras, mas pouco se sabe sobre os mecanismos envolvidos.

ASPECTOS QUANTITATIVOS DAS INTERAÇÕES FÁRMACO-RECEPTOR

▼ Apresentamos aqui alguns aspectos da chamada *teoria do receptor*, que se baseia na aplicação da Lei da Ação das Massas às interações fármaco-receptor e forma uma boa base para a interpretação de grande número de dados quantitativos experimentais.

Reação de ligação (*binding*)

▼ A primeira etapa da ação farmacológica sobre receptores específicos consiste na formação de um complexo fármaco-receptor reversível, sendo as reações governadas pela Lei da Ação das Massas. Suponhamos que um pedaço de tecido, como o músculo cardíaco ou o músculo liso, contenha um número total de receptores, N_{tot} , para um agonista como a epinefrina. Quando esse tecido é exposto a uma concentração x_A de epinefrina e atinge um estado de equilíbrio, um certo número de receptores, N_A , fica ocupado, e o número de receptores vagos é reduzido para $N_{tot} - N_A$. Normalmente, o número de moléculas de epinefrina aplicadas ao tecido em solução excede em muito o N_{tot} , de modo que a reação de ligação não reduz de modo apreciável o valor de x_A . A magnitude da resposta produzida pela epinefrina está associada (mesmo que não saibamos como) ao número de receptores ocupados, sendo, pois, útil levar em conta a relação quantitativa existente entre N_A e x_A . A reação pode ser representada da seguinte forma:



A Lei da Ação das Massas (que afirma que a velocidade de uma reação química é proporcional ao produto das concentrações dos reagentes) pode ser aplicada a essa reação.

$$\text{Velocidade da reação direta} = k_{+1}x_A(N_{tot} - N_A) \quad (2.1)$$

$$\text{Velocidade da reação inversa} = k_{-1}N_A \quad (2.2)$$

No equilíbrio, as duas velocidades são iguais:

$$k_{+1}x_A(N_{tot} - N_A) = k_{-1}N_A \quad (2.3)$$

A proporção de receptores ocupados, ou seja, a ocupação (p_A), é igual a N_A/N_{tot} , que é independente de N_{tot} .

$$p_A = \frac{x_A}{x_A + k_{-1}/k_{+1}} \quad (2.4)$$

Definindo a constante de equilíbrio para a reação de ligação como sendo $K_A = k_{-1}/k_{+1}$, a equação 2.4 pode, então, ser escrita da seguinte forma:

$$p_A = \frac{x_A/K_A}{x_A/K_A + 1} \quad (2.5)$$

Este importante resultado é conhecido como equação de Hill-Langmuir.⁴

A constante de equilíbrio,⁵ K_A , é uma característica do fármaco e do receptor; tem dimensão de concentração e é numericamente igual à concentração de fármaco necessária para a ocupação de 50% dos sítios no equilíbrio. (Na equação 2.5, observe que, quando $x_A = K_A$, $p_A = 0,5$.) Quanto maior for a afinidade do

⁴A. V. Hill publicou essa equação pela primeira vez em 1909, quando ainda estudante de medicina. Langmuir, um físico-químico que trabalhava com adsorção de gases, derivou a equação de maneira independente em 1916. Posteriormente, ambos receberam prêmios Nobel. Até recentemente, essa equação era conhecida dos farmacologistas como a equação de Langmuir, embora Hill mereça o crédito.

⁵A constante de equilíbrio é às vezes denominada constante de dissociação. Alguns autores preferem utilizar a recíproca de K_A , considerada, nessas expressões, como uma constante de afinidade, o que pode confundir os desavisados.

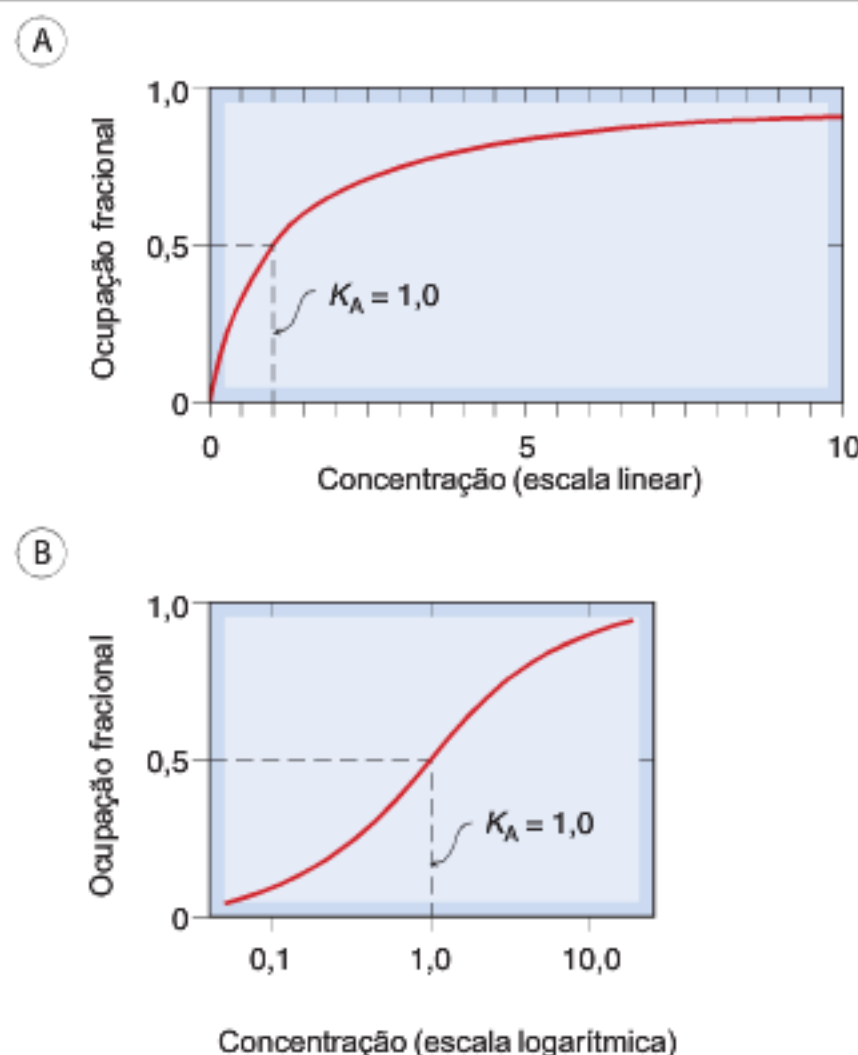


Fig. 2.11 Relação teórica entre ocupação e concentração do ligante. A relação está representada graficamente de acordo com a equação 2.5. [A] A curva obtida com o uso de escala linear para a concentração configura-se como uma hipérbole retangular. [B] A curva obtida com o uso de escala logarítmica para a concentração mostra-se como uma sigmoide simétrica.

fármaco pelos receptores, menor será o valor de K_A . A equação 2.5 descreve a relação existente entre a ocupação e a concentração do fármaco e gera uma curva característica conhecida como *hipérbole retangular*, conforme mostra a Figura 2.11A. Em farmacologia, é comum o uso de escala logarítmica para a concentração, o que converte a hipérbole em uma curva sigmoide simétrica (Fig. 2.11B).

O mesmo tratamento é utilizado na análise de dados obtidos em experimentos nos quais a ligação do fármaco é medida diretamente (p. 9, Fig. 2.2). Nesse caso, a relação existente entre a quantidade ligada (B) e a concentração do ligante (x_A) deve ser:

$$B = B_{max}x_A/(x_A + K_A) \quad (2.6)$$

onde B_{max} corresponde ao número total de sítios de ligação de preparação (frequentemente expresso em pmol/mg de proteína). Para exibir os resultados de forma linear, a equação 2.6 pode ser rearranjada da seguinte maneira:

$$B/x_A = B_{max}/(K_A - B/K_A) \quad (2.7)$$

O gráfico de $B/x_A \times B$ (conhecido como *gráfico de Scatchard*; Fig. 2.2C) fornece uma reta a partir da qual tanto B_{max} quanto K_A podem ser estimados. Sob o ponto de vista estatístico, esse procedimento não está isento de problemas, e atualmente é comum o cálculo desses parâmetros a partir dos valores de ligação não transformados por um método de ajuste de curvas não lineares iterativo.

Até aqui, nossa análise levou em conta apenas a ligação de um ligante a uma população homogênea de receptores. Para nos aproximarmos da farmacologia real, precisamos considerar (a) o que acontece quando mais de um ligante está presente, e (b) de que maneira a resposta tecidual está relacionada com a ocupação dos receptores.

Ligação quando mais de um fármaco está presente

▼ Suponhamos que dois fármacos, A e B, que se ligam ao mesmo receptor com constantes de equilíbrio K_A e K_B , respectivamente, estejam presentes nas concentrações x_A e x_B . Se os dois

fármacos competem entre si (*i. e.*, o receptor é capaz de acomodar apenas um deles por vez), então, ao aplicarmos o mesmo raciocínio utilizado na situação descrita anteriormente, que envolve apenas um fármaco, a ocupação dos receptores pelo fármaco A será dada por:

$$p_A = \frac{x_A/K_A}{x_A/K_A + x_B/K_B + 1} \quad (2.8)$$

A comparação desse resultado com a equação 2.5 mostra que, conforme esperado, a adição do fármaco B reduz a ocupação dos receptores pelo fármaco A. A Figura 2.4A mostra as curvas de ligação previstas para A na presença de concentrações crescentes de B, revelando um desvio sem qualquer alteração na inclinação ou no valor máximo, o que caracteriza o efeito farmacológico de um antagonista competitivo (Fig. 2.5). O grau do desvio para a direita, em escala logarítmica, representa o valor da razão r_A (dada por x_A'/x_A , onde x_A' corresponde à concentração aumentada de A), pela qual a concentração do fármaco A precisa ser elevada de tal modo que ele possa superar a competição realizada por B. O rearranjo da equação 2.8 mostra que

$$r_A = (x_B/K_B) + 1 \quad (2.9)$$

Assim, r_A depende apenas da concentração e da constante de equilíbrio do fármaco competidor B, e não da concentração ou da constante de equilíbrio de A.

Se A for um agonista e B um antagonista competitivo e se supusermos que a resposta do tecido é uma função de p_A , não necessariamente uma função linear, então o valor de r_A determinado pelo desvio da curva da concentração do agonista \times efeito em diferentes concentrações do antagonista poderá ser utilizado para estimar a constante de equilíbrio K_B do antagonista. Tais estimativas farmacológicas de r_A são normalmente denominadas *razões de dose relativa ao agonista* (mais apropriadamente razões de concentração, embora a maioria dos farmacologistas utilize o termo impróprio, mais antigo). Essa equação (2.9) simples e muito útil é conhecida como *equação de Schild*, em homenagem ao farmacologista que a utilizou pela primeira vez para analisar o antagonismo farmacológico.

A equação 2.9 pode ser expressa logaritmicamente, assumindo a seguinte forma:

$$\log(r_A - 1) = \log x_B - \log K_B \quad (2.10)$$

Assim, o gráfico de $\log(r_A - 1) \times \log x_B$ geralmente chamado gráfico de Schild (como mostra a Fig. 2.5), deve originar uma linha reta com inclinação unitária que intercepta o eixo das abscissas em um ponto igual ao $\log K_B$. Adotando a notação usada em pH e pK, a potência do antagonista pode ser expressa como um valor de pA_2 ; em condições de antagonismo competitivo, $pA_2 = -\log K_B$. Numericamente, pA_2 é definido como o logaritmo negativo da concentração molar do antagonista necessária para produzir uma razão de dose relativa ao agonista igual a 2. Como ocorre com a notação pH, sua principal vantagem é produzir números simples, um pA_2 de 6,5 equivale a um K_B de $3,2 \times 10^{-7}$ mol/l.

Ligação de fármacos aos receptores

- A ligação dos fármacos aos receptores obedece necessariamente à *Lei da Ação das Massas*.
- No equilíbrio, a ocupação dos receptores está relacionada à concentração do fármaco de acordo com a *equação de Hill-Langmuir* (2.5).
- Quanto maior a afinidade do fármaco pelo receptor, menor a concentração do fármaco na qual ele produz um determinado nível de ocupação.
- Os mesmos princípios são válidos quando dois ou mais fármacos competem entre si pelos mesmos receptores; cada um tem o efeito de reduzir a afinidade aparente do outro.

Esta análise do antagonismo competitivo mostra as seguintes características da razão de dose r :

- Depende apenas da concentração e da constante de equilíbrio do antagonista, e não da dimensão da resposta que é escolhida como ponto de referência para as medições (desde que seja submáxima).
- Não depende da constante de equilíbrio do agonista.
- Aumenta linearmente com x_B , e a inclinação da curva do gráfico $(r_A - 1) \times x_B$ é igual a $1/K_B$; essa relação, que independe das características do agonista, deve ser a mesma para todos os agonistas que atuam sobre a mesma população de receptores.

Essas características foram comprovadas para muitos exemplos de antagonismo competitivo (Fig. 2.5).

Nesta seção, evitamos nos aprofundar e simplificamos consideravelmente a teoria. Conforme aprendemos mais acerca de como os receptores atuam, ao nível molecular, para produzir seus efeitos biológicos (Cap. 3), as deficiências desse tratamento teórico tornam-se mais evidentes. O modelo dos dois estados pode ser incorporado sem dificuldade, mas surgem complicações quando incluímos o envolvimento das proteínas G (Cap. 3) no esquema de reações, e também quando levamos em conta o fato de que a “ativação” dos receptores não constitui um processo simples do tipo liga-desliga, como supõe o modelo dos dois estados, mas sim em um processo que pode assumir diferentes formas. É como se o mesmo receptor pudesse abrir uma torneira ou ligar uma lâmpada, dependendo apenas de qual agonista dá a ordem. Mesmo com os esforços feitos pelos teóricos para levar em conta tais possibilidades, as moléculas parecem sempre estar um passo à frente. Não obstante, esse tipo de teoria básica aplicada ao modelo dos dois estados continua a ser uma base útil para o desenvolvimento de modelos quantitativos da ação dos fármacos. Recomenda-se o livro de Kenakin (1997) para uma introdução ao assunto, e a revisão feita posteriormente por esse mesmo autor (Kenakin, 2002) apresenta um tratamento teórico mais elaborado.

NATUREZA DOS EFEITOS FARMACOLÓGICOS

Ao discutirmos neste capítulo como os fármacos agem, enfocamos principalmente as consequências da ativação dos receptores. Informações detalhadas sobre os receptores e seu

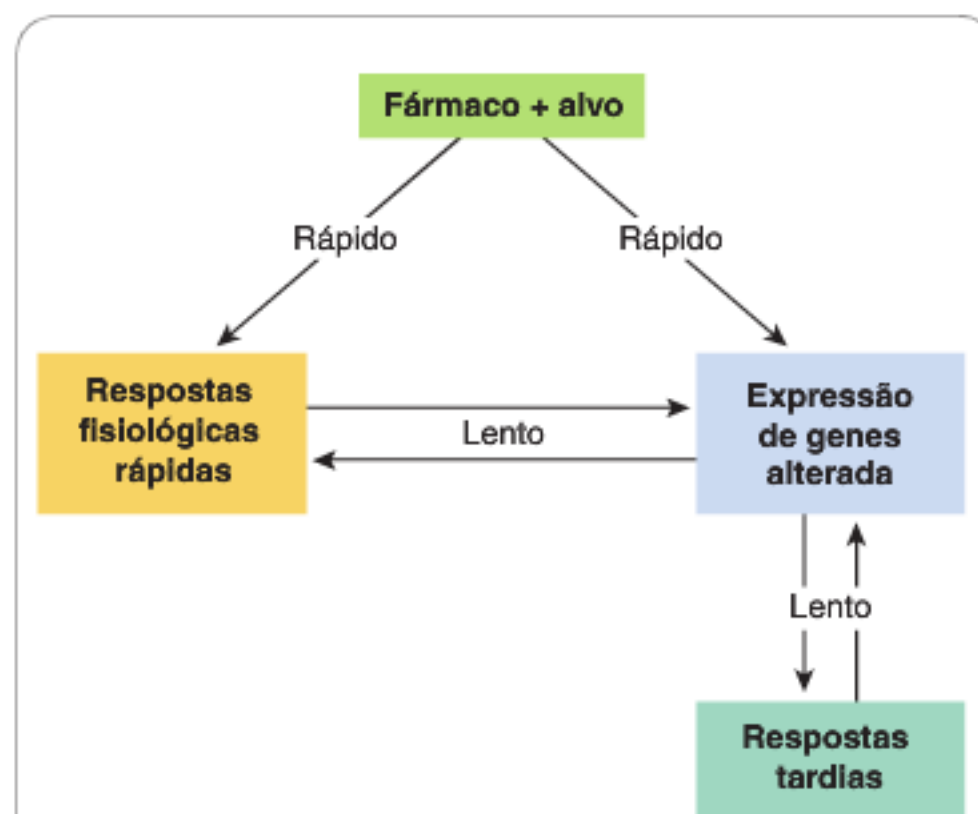


Fig. 2.12 Respostas imediatas e tardias aos fármacos. Muitos fármacos agem diretamente sobre seus alvos (seta que desce pelo lado esquerdo) produzindo uma resposta fisiológica imediata. Se essa situação se mantiver, provavelmente causará alterações na expressão de genes que darão origem a efeitos tardios. Alguns fármacos (seta que desce pelo lado direito) agem primariamente sobre a expressão de genes produzindo respostas fisiológicas tardias. Os fármacos também podem agir pelas duas vias. Note a interação bidirecional entre expressão de genes e resposta.

Efeitos farmacológicos



- Os fármacos agem principalmente sobre alvos celulares, produzindo efeitos em diferentes níveis funcionais (p. ex., em nível bioquímico celular e em níveis fisiológico e estrutural).
- O efeito direto do fármaco sobre seu alvo produz respostas agudas no âmbito da bioquímica celular ou fisiológico.
- Respostas agudas geralmente conduzem a *efeitos retardados que se manifestam a longo prazo*, como dessensibilização ou infrarregulação (*down-regulation*) dos receptores, hipertrofia, atrofia ou remodelamento dos tecidos, tolerância e dependência.
- As respostas retardadas que se manifestam em longo prazo resultam de alterações na expressão de genes, embora os mecanismos por meio dos quais os efeitos agudos provocam tais alterações sejam muitas vezes mal compreendidos.
- Os efeitos terapêuticos podem estar baseados nas respostas agudas (p. ex., o uso de fármacos broncodilatadores para tratar a asma; Cap. 27) ou nas respostas tardias (p. ex., antidepressivos; Cap. 46).

vínculo com os efeitos que ocorrem na célula são descritos no Capítulo 3. Agora temos uma compreensão razoavelmente boa do que se passa no âmbito celular. Contudo, é importante, particularmente quando consideramos os fármacos dentro do contexto terapêutico, o fato de que seus efeitos diretos sobre a função celular geralmente levam a efeitos secundários, retardados, que com frequência são altamente relevantes na prática clínica tanto com relação à eficácia terapêutica quanto no que diz respeito aos efeitos adversos (Fig. 2.12). Por exemplo, a ativação de um receptor β -adrenérgico do coração (Caps. 3 e 21) produz rápidas alterações no funcionamento do músculo cardíaco, mas também alterações mais lentas (de minutos a horas) no estado funcional dos receptores (p. ex., dessensibilização), e até alterações mais lentas ainda (de horas a dias) na expressão gênica que produzem mudanças em longo prazo (p. ex., hipertrofia) na estrutura e função cardíacas. De modo semelhante, os **fármacos antidepressivos**, que causam efeitos imediatos

sobre o metabolismo dos neurotransmissores no cérebro (Cap. 46), levam semanas para produzir benefícios terapêuticos. Os **opioides** (Cap. 41) produzem um efeito analgésico imediato, mas, após algum tempo, sobrevivem tolerância e dependência, e, em alguns casos, a dependência em longo prazo. Nesses exemplos, e em muitos outros, a natureza do mecanismo envolvido não é clara, embora, como regra geral, qualquer mudança fenotípica que surja em longo prazo envolva, necessariamente, alterações na expressão genética. Fármacos são frequentemente utilizados no tratamento de condições crônicas, e a compreensão dos efeitos farmacológicos que se manifestam em longo prazo, bem como dos agudos, está se tornando cada vez mais importante. Tradicionalmente, os farmacologistas tendem a se concentrar nas respostas fisiológicas que se manifestam em curto prazo, pois são muito mais fáceis de ser estudadas que os efeitos retardados. Atualmente, o enfoque está em franca mudança.

REFERÊNCIAS E LEITURA ADICIONAL

Geral

- Alexander, S.P.H., Mathie, A., Peters, J.A., 2009. Guide to receptors and channels (GRAC), fourth ed. Br. J. Pharmacol. 158 (Suppl. 1), S1-S254.
- Changeux, J.-P., Giraudat, J., Dennis, M., 1987. The nicotinic acetylcholine receptor: molecular architecture of a ligand-regulated ion channel. Trends Pharmacol. Sci. 8, 459-465. (Uma das primeiras descrições da ação dos receptores ao nível molecular)
- Colquhoun, D., 2006. The quantitative analysis of drug-receptor interactions: a short history. Trends Pharmacol. Sci. 27, 149-157. (Um relato esclarecedor para os interessados nas origens de uma das ideias centrais na farmacologia)
- Franks, N.P., 2008. General anaesthesia: from molecular targets to neuronal pathways of sleep and arousal. Nat. Rev. Neurosci. 9, 370-386.
- Jenkinson, D.H., 1996. Classical approaches to the study of drug-receptor interactions. In: Foreman, J.C., Johansen, T. (Eds.), Textbook of Receptor Pharmacology. CRC Press, Boca Raton. (Uma boa descrição da análise farmacológica dos efeitos mediados por receptores)
- Kenakin, T., 1997. Pharmacologic analysis of drug-receptor interactions, third ed. Lippincott-Raven, New York. (Livro detalhado e útil que trata de modo mais profundo a maior parte do assunto apresentado neste capítulo)
- Neubig, R., Spedding, M., Kenakin, T., Christopoulos, A., 2003. International Union of Pharmacology Committee on receptor nomenclature and drug classification: XXXVIII. Update on terms and symbols in quantitative pharmacology. Pharmacol. Rev. 55, 597-606. (Resumo dos termos e símbolos aprovados pela IUPHAR relativos aos receptores farmacológicos - texto útil como fonte de referência)
- Rang, H.P., 2006. The receptor concept: Pharmacology's Big Idea. Br. J. Pharmacol. 147 (Suppl. 1), 9-16. (Breve revisão da origem e situação atual do conceito de receptor)
- Stephenson, R.P., 1956. A modification of receptor theory. Br. J. Pharmacol. 11, 379-393. (Análise clássica da ação dos receptores que introduz o conceito de eficácia)
- Teitler, M., Herrick-Davis, K., Purohit, A., 2002. Constitutive activity of G-protein coupled receptors: emphasis on serotonin receptors. Curr. Top Med. Chem. 2, 529-538.

Mecanismos receptores: agonistas e eficácia

- Bond, R.A., Ijzerman, A.P., 2006. Recent developments in constitutive receptor activity and inverse agonism, and their potential for GPCR drug discovery. Trends Pharmacol. Sci. 27, 92-96. (Discussão das consequências fisiopatológicas da ativação constitutiva do receptor e do potencial terapêutico de agonistas inversos - principalmente hipotéticos até o momento, mas com implicações importantes)

- Bond, R.A., Leff, P., Johnson, T.D., et al., 1995. Physiological effects of inverse agonists in transgenic mice with myocardial overexpression of the β 2-adrenoceptor. Nature 374, 270-276. (Um estudo com implicações clínicas importantes, que mostra que a superexpressão de receptores β -adrenérgicos resulta na ativação constitutiva de receptores)
- Costa, T., Cotecchia, S., 2005. Historical review: negative efficacy and the constitutive activity of G-protein-coupled receptors. Trends Pharmacol. Sci. 26, 618-624. (Uma revisão cuidadosa e clara das ideias relativas à ativação constitutiva de receptores e aos agonistas inversos)
- De Ligt, R.A.F., Kourounakis, A.P., Ijzerman, A.P., 2000. Inverse agonism at G protein-coupled receptors: (patho)physiological relevance and implications for drug discovery. Br. J. Pharmacol. 130, 1-12. (Artigo de revisão útil que fornece muitos exemplos de receptores, ativados constitutivamente e agonistas inversos, e discute a importância desses conceitos para os mecanismos mórbidos e para a descoberta de fármacos)
- Kenakin, T., 2002. Drug efficacy at G protein-coupled receptors. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 42, 349-379. (Tratamento hipotético que tenta levar em conta o conhecimento adquirido recentemente sobre a função dos receptores ao nível molecular)
- May, L.T., Leach, K., Sexton, P.M., Christopoulos, A., 2007. Allosteric modulation of G protein-coupled receptors. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 47, 1-51. (Revisão abrangente que descreve as características, os mecanismos e as implicações farmacológicas das interações alostéricas nos GPCRs)
- Milligan, G., Bond, R.A., Lee, M., 1995. Inverse agonism: pharmacological curiosity or potential therapeutic strategy? Trends Pharmacol. Sci. 16, 10-13. (Excelente revisão que aborda a importância da ativação constitutiva de receptores e os efeitos dos agonistas inversos)
- Seifert, R., Wenzel-Seifert, K., 2002. Constitutive activity of G-protein-coupled receptors: cause of disease and common properties of wild-type receptors. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 366, 381-416. (Artigo de revisão detalhado que enfatiza que os receptores ativados de modo constitutivo são comuns e estão associados a várias condições mórbidas importantes)

Dessensibilização

- Lefkowitz, R.J., Pitcher, J., Krueger, K., Daaka, Y., 1998. Mechanisms of β -adrenergic receptor desensitization and resensitization. Adv. Pharmacol. 42, 416-420.
- Swope, S.L., Moss, S.I., Raymond, I.A., Haganir, R.L., 1999. Regulation of ligand-gated ion channels by protein phosphorylation. Adv. Second Messenger Phosphoprotein Res. 33, 49-78. (Artigo de revisão abrangente que descreve o papel da fosforilação na dessensibilização)

3

Como agem os fármacos: aspectos moleculares

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Neste capítulo, passamos dos princípios gerais da ação dos fármacos esboçados no Capítulo 2 às moléculas que estão envolvidas no reconhecimento dos sinais químicos e na sua tradução em respostas celulares. A farmacologia molecular vem avançando rapidamente, e o novo conhecimento está mudando nossa compreensão sobre a ação dos fármacos e também abrindo muitas novas possibilidades terapêuticas, discutidas mais à frente, em outros capítulos.

Em primeiro lugar, consideraremos os tipos de proteínas-alvo sobre as quais os fármacos agem. A seguir, descreveremos as principais famílias de receptores e canais iônicos que foram reveladas por clonagem e estudos estruturais. Por fim, discutiremos as várias formas de conexão receptor-efetor (mecanismos de transdução de sinal) pelas quais os receptores são acoplados à regulação da função celular. A relação entre a estrutura molecular de um receptor e sua ligação funcional a um tipo particular de sistema efetor é o tema principal. Nos próximos dois capítulos veremos como esses eventos moleculares alteram aspectos importantes da função celular — uma base útil para a compreensão dos efeitos dos fármacos sobre organismos vivos íntegros. Aprofundamos em mais detalhes do que o necessário para entender a farmacologia de hoje em nível básico, com a intenção de que os estudantes possam, caso queiram, pular ou ler por alto esses capítulos sem perder o fio da meada; no entanto, estamos convictos de que a farmacologia de amanhã estará solidamente alicerçada nos avanços da biologia celular e molecular aqui discutidos.

ALVOS PARA A AÇÃO DE FÁRMACOS

Os alvos proteicos para a ação de fármacos sobre as células de mamíferos (Fig. 3.1) que são descritos neste capítulo podem ser, no geral, divididos em:

- receptores
- canais iônicos
- enzimas
- moléculas carregadoras (transportadoras).

A grande maioria dos fármacos importantes age sobre um ou outro desses tipos de proteína, mas existem exceções. Por exemplo, a **colchicina** (Cap. 26) interage com a proteína estrutural tubulina, enquanto alguns fármacos imunossupressores (p. ex., a **ciclosporina**, Cap. 26) ligam-se a proteínas citosólicas conhecidas como imunofilinas. Anticorpos terapêuticos que agem sequestrando as citocinas (mediadores proteicos envolvidos na inflamação, Cap. 26) também são usados. Alvos para fármacos quimioterapêuticos (Caps. 49-55), em que a intenção é suprimir os microrganismos invasores ou células cancerígenas, incluem DNA e constituintes da parede celular, assim como outras proteínas.

RECEPTORES

Os receptores (Fig. 3.1A) são os elementos sensores no sistema de comunicações químicas que coordenam a função de todas

as diferentes células do organismo, sendo mensageiros químicos os vários hormônios, transmissores e outros mediadores discutidos na Seção 2. Muitos fármacos terapêuticamente úteis agem ou como agonistas ou como antagonistas nos receptores de mediadores endógenos conhecidos. Alguns exemplos são dados na Tabela 3.1. Na maior parte dos casos, o mediador endógeno foi descoberto antes — frequentemente muitos anos antes — de o receptor ter sido caracterizado farmacologicamente e bioquimicamente, mas, nos últimos anos, muitos receptores foram inicialmente identificados com base em suas características farmacológicas ou moleculares. Em alguns casos, como o dos receptores canabinoides (Cap. 18) o mediador endógeno foi identificado mais tarde; em muitos outros, conhecidos como *receptores órfãos* (ver adiante), o mediador — se é que existe — permanece desconhecido.

CANAIS IÔNICOS

Os canais iônicos¹ são basicamente portões presentes nas membranas celulares, que seletivamente permitem a passagem de determinados íons, e que são induzidos a abrir-se ou fechar-se por uma variedade de mecanismos. Os *canais controlados por ligantes* e os *canais controlados por voltagem* são dois tipos importantes. O primeiro abre apenas quando uma ou mais moléculas agonistas são ligadas, e são propriamente classificados como receptores, já que é necessária a ligação de um agonista para que sejam ativados. Os canais controlados por voltagem são regulados não por ligação de um agonista, mas sim por alterações no potencial transmembrana.

Em geral, os fármacos podem afetar a função do canal iônico através da ligação à própria proteína do canal (ao sítio de ligação dos canais controlados por ligantes, ou a outras partes da molécula do canal) ou podem afetar a função do canal através de uma interação indireta, envolvendo uma proteína G e outros intermediários (ver adiante). No caso mais simples, exemplificado pela ação de anestésicos locais no canal de sódio controlado por voltagem (Cap. 42), a molécula do fármaco obstrui o canal fisicamente (Fig. 3.1B), bloqueando a passagem de íons.

Os exemplos de fármacos que se ligam a sítios acessórios (*alostéricos*) na proteína do canal, e assim afetam seu mecanismo de comporta, incluem:

- fármacos vasodilatadores do tipo **di-hidropiridina** (Cap. 22), que inibem a abertura dos canais de cálcio tipo L (Cap. 4)
- tranquilizantes **benzodiazepínicos** (Cap. 43). Esses fármacos ligam-se a uma região do complexo receptor GABA_A-canal de cloreto (um canal controlado por ligante; ver anteriormente) que é distinta do sítio de ligação do GABA. A maioria dos benzodiazepínicos facilita a abertura do canal efetuada pelo neurotransmissor inibitório GABA (Cap. 37); entretanto, sabe-se que alguns agonistas inversos têm efeito oposto, causando ansiedade em vez de tranquilidade
- **sulfonilureias** (Cap. 30) utilizadas no tratamento do diabetes, que atuam em canais de potássio controlados

¹Os canais iônicos e as propriedades elétricas que eles conferem às células estão envolvidos em todas as características humanas que nos distinguem das pedras do campo. (Armstrong CM 2003. Voltage-gated K channels; <http://www.stke.org>)



por ATP das células β pancreáticas e em decorrência dessa ação, aumentam a secreção de insulina.

Um resumo das diferentes famílias de canais iônicos e suas funções é dado adiante (p. 43).

ENZIMAS

Vários fármacos são direcionados para as enzimas (Fig. 3.1C), como exemplificado na Tabela 3.1. Frequentemente, a molécula do fármaco é um substrato análogo que age como um inibidor competitivo da enzima (p. ex., o **captopril**, agindo sobre a enzima conversora de angiotensina; Cap. 22); em outros casos,

a ligação é irreversível e não competitiva (p. ex., a **aspirina**, agindo na ciclo-oxigenase; Cap. 26). A imunofilina, à qual se liga a **ciclosporina** (ver anteriormente), apresenta atividade enzimática de isomerase que catalisa a isomerização *cis-trans* dos resíduos de prolina em proteínas, uma reação que é importante ao possibilitar que as proteínas expressadas se dobrem corretamente. A inibição dessa atividade enzimática é um dos mecanismos pelos quais a ciclosporina causa imunossupressão. Os fármacos podem também agir como falsos substratos, em que a molécula do fármaco sofre transformações químicas, dando origem a um produto anômalo que perturba a via metabólica normal. Um exemplo é o fármaco antineoplásico **fluoruracila**, que substitui a uracila como intermediário na biossíntese das purinas, mas não pode ser convertido em timidilato, bloqueando, assim, a síntese do DNA e impedindo a divisão celular (Cap. 55).

Deve ser mencionado, também, que os fármacos podem exigir degradação enzimática para convertê-los, de uma forma inativa, a pró-droga (ou pró-fármaco, Cap. 9), para a forma ativa. Os exemplos são dados na Tabela 9.3. Além disso, como discutido no Capítulo 57, a toxicidade do fármaco frequentemente é o resultado da conversão enzimática da molécula do fármaco para um metabólito reativo. O paracetamol (Cap. 26) causa dano ao fígado na sua via. No que concerne à ação primária do fármaco, isso é um efeito colateral indesejável, mas de enorme importância prática.

PROTEÍNAS TRANSPORTADORAS

A movimentação de íons e pequenas moléculas orgânicas através das membranas celulares geralmente ocorre através dos canais (ver anteriormente), ou através da ação de uma proteína transportadora, visto que as espécies permanentes são, em geral, muito polares (*i. e.*, insuficientemente lipossolúveis) para penetrar nas membranas lipídicas por si mesmas (Fig. 3.1D). Muitos desses carregadores são conhecidos; exemplos de alguns com uma importância farmacológica em particular incluem aqueles responsáveis pelo transporte de íons e muitas moléculas orgânicas pelo túbulo renal, pelo epitélio intestinal e pela barreira hematoencefálica, o transporte de Na^+ e Ca^{2+} para fora das células, e a captação dos precursores de neurotransmissores (como a colina) ou dos próprios neurotransmissores (como norepinefrina, 5-hidroxi-triptamina [5-HT], glutamato e peptídeos) pelos terminais nervosos, e o transporte de moléculas de fármacos e seus metabólitos através das membranas celulares e barreiras epiteliais. Falaremos mais sobre eles nos próximos capítulos.

Em muitos casos, a hidrólise do ATP fornece a energia necessária para o transporte de substâncias contra seu gradiente eletroquímico. Tais proteínas transportadoras incluem um sítio para ligação de ATP distinto, e são denominadas transportadores ABC (cassete de ligação de ATP). Exemplos importantes incluem a bomba de sódio (Na^+/K^+ -ATPase; Cap. 4) e os transportadores de "resistência a múltiplos fármacos" (RMF) que ejetam fármacos citotóxicos de células cancerígenas e microbianas, conferindo resistência a esses agentes terapêuticos (Cap. 55). Em outros casos, incluindo os transportadores neurotransmissores, o transporte de moléculas orgânicas está associado ao transporte de íons (geralmente Na^+), ambos na mesma direção (*simporte*) ou na direção oposta (*antiporte*), e portanto se baseia no gradiente eletroquímico de Na^+ gerado pela bomba de sódio dependente de ATP. As proteínas transportadoras incorporam um sítio de reconhecimento que as tornam específicas para uma espécie particular a ser transportada, e esses sítios de reconhecimento podem também ser alvos para fármacos cujo efeito é bloquear o sistema de transporte. Alguns exemplos são dados na Tabela 3.1.

A importância das proteínas transportadoras como uma fonte de variação individual nas características farmacocinéticas de diferentes fármacos vem se tornando cada vez mais reconhecida (Cap. 10).

Tabela 3.1 Alguns exemplos de alvos para a ação de fármacos

Tipo de alvo	Efeitores		Capítulo(s) para consultar
Receptores	Agonistas	Antagonistas	
Receptor nicotínico da ACh	Acetilcolina Nicotina Vareniclina	Tubocurarina α -Bungarotoxina	13 48
Receptor β -adrenérgico	Norepinefrina (noradrenalina) Isoprenalina	Propranolol	14
Histamina (receptor H_1)	Histamina	Mepiramina	26
Opioide (receptor μ)	Morfina	Naloxona	41
Dopamina (receptor D_2)	Dopamina Bromocriptina	Clorpromazina	38, 46
Receptor de estrógeno	Etinilestradiol	Tamoxifeno	34
Receptor do fator de crescimento epidérmico		Trastuzumabe	59
Canais iônicos	Bloqueadores	Moduladores	
Canais de Na^+ controlados por voltagem	Anestésicos locais Tetrodotoxina	Veratridina	42
Canais de Na^+ dos túbulos renais	Amilorida	Aldosterona	28
Canais de Ca^{2+} controlados por voltagem	Cátions divalentes (p. ex., Cd^{2+})	Di-hidropiridinas	21, 22 41
Canais de K^+ sensíveis a ATP	ATP	Sulfonilureias	30
Canais de cloreto controlados por GABA	Picrotoxina	Benzodiazepínicos	43
Enzimas	Inibidores		
Acetilcolinesterase	Neostigmina		13
Ciclo-oxigenase	Aspirina		26
Enzima conversora da angiotensina	Captopril		22
HMG-CoA redutase	Sinvastatina		23
Monoamino-oxidase A	Iproniazida		46
Fosfodiesterase tipo V	Sildenafil		34
Di-hidrofolato redutase	Trimetoprima Metotrexato		53 55
Timidina quinase	Aciclovir		51
Protease do HIV	Saquinavir		51
Proteínas transportadoras	Inibidores	Falsos substratos	
Transportador de norepinefrina (membrana)	Antidepressivos tricíclicos Cocaína	Anfetamina Metildopa	46 47, 48 14, 45 22
Carregador de ácidos fracos (túbulo renal)	Probenecida		28
Co-transportador $Na^+/K^+/2Cl^-$ (alça de Henle)	Diuréticos de alça		28
Bomba de prótons (mucosa gástrica)	Omeprazol		29
Transportador MDR	Verapamil		55
Outros			
Imunofilinas	Ciclosporina Tacrolimo		26
Tubulina	Colchicina Taxol		26 55

HMG-CoA, 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A; MDR, resistência a múltiplos fármacos (*multidrug resistance*).

Nota: Citam-se exemplos representativos, longe de ser uma lista completa. Outros alvos bioquímicos para fármacos usados em quimioterapia são discutidos nos Capítulos 49-55.

PROTEÍNAS RECEPTORAS

ISOLAMENTO E CLONAGEM DE RECEPTORES

Nos anos 1970, a farmacologia entrou em uma nova fase quando os receptores, que até então tinham sido entidades teóricas, começaram a emergir como realidades bioquímicas em consequência do desenvolvimento de técnicas de marcação (Cap. 2), que tornou possível extrair e purificar o material do receptor. Esse método foi usado com sucesso primeiramente no receptor nicotínico da acetilcolina (Cap. 13), em que foram aproveitadas duas curiosidades naturais. A primeira foi que os órgãos elétricos de vários peixes, como as raias (*Torpedo* sp.) e enguias elétricas (*Electrophorus* sp.), consistem em tecido muscular modificado em que a membrana sensível à acetilcolina é extremamente abundante, e esses órgãos contêm uma quantidade de receptores de acetilcolina muito maior que qualquer outro tecido. A segunda foi que o veneno das serpentes da família da cobra contém polipeptídeos que se ligam com uma especificidade muito alta aos receptores nicotínicos da acetilcolina. Essas substâncias, conhecidas como α -toxinas, podem ser marcadas e usadas para analisar o conteúdo do receptor em tecidos e extratos de tecidos. A mais conhecida é a α -bungarotoxina, o componente principal do veneno da *krait* listrada da Malásia (*Bungarus multicinctus*).² O tratamento do tecido muscular ou elétrico com detergentes não iônicos torna solúvel o receptor proteico ligado à membrana, e pode então ser purificado pela técnica da cromatografia por afinidade. Métodos similares têm sido atualmente utilizados para purificar muitos receptores de hormônios e neurotransmissores, assim como canais iônicos, proteínas transportadoras e outros tipos de moléculas-alvo.

▼ Uma vez isoladas e purificadas as proteínas receptoras, foi possível analisar a sequência de aminoácidos de um pequeno trecho, permitindo que a sequência de bases do RNAm fosse deduzida e que um DNA completo fosse isolado, por métodos de clonagem convencionais, começando a partir de uma biblioteca de DNAC obtida de um tecido-fonte rico no receptor de interesse. Os primeiros clones de receptor foram obtidos dessa maneira, porém, mais tarde, a clonagem por expressão e estratégias de clonagem baseadas na homologia de sequências, que não requerem isolamento e purificação prévios da proteína receptora, foram amplamente usadas. Assim, atualmente algumas centenas de receptores de todas as quatro famílias estruturais (ver adiante) foram clonadas. Ligantes endógenos para muitas dessas moléculas “receptor-símbles”, identificadas por clonagem gênica, são até agora desconhecidos, e tais moléculas são descritas como “receptores órfãos”.³ A identificação de ligantes para esses presumidos receptores é, via de regra, difícil. No entanto, existem exemplos (p. ex., o receptor canabinoide; Cap. 18) em que ligantes endógenos importantes foram vinculados a receptores até então órfãos, e outros, como os PPARs (receptores ativados por proliferadores de peroxissomo), emergiram como alvos importantes de fármacos terapêuticos (Cap. 30), embora o ligante endógeno permaneça desconhecido. Vários ligantes peptídicos endógenos para receptores órfãos foram identificados (Davenport, 2003), e sua importância fisiológica e possivelmente terapêutica está sendo investigada. Há um otimismo de que novos agentes terapêuticos cujo alvo é esse grupo de receptores abandonados irão surgir.

Muitas informações foram obtidas pela introdução, em linhagens celulares, do DNA clonado que codifica receptores individuais, produzindo, assim, células capazes de expressar os recep-

tores alienígenos em forma funcional. Tais células manipuladas permitem um controle muito mais preciso dos receptores expressos do que seria possível com células naturais ou tecidos intactos, e a técnica é amplamente utilizada para estudar as características de ligação e farmacológicas dos receptores clonados. Os receptores humanos expressados, que geralmente diferem em sequência e nas propriedades farmacológicas de seus correspondentes em animais, podem ser estudados dessa maneira.

A clonagem de receptores revelou muitas variantes moleculares (subtipos) dos receptores conhecidos, que não eram evidentes nos estudos farmacológicos. Isso produziu certa confusão taxonômica, mas em longo prazo a caracterização molecular dos receptores é essencial. Barnard, uma das maiores figuras em clonagem de receptores, não desanimou com a proliferação de subtipos moleculares entre os receptores que os farmacologistas pensaram já ter entendido. Ele citava Tomás de Aquino: “Modelos e símbolos fornecem, pois um rito mais novo se faz presente.” O mais novo rito, Barnard afirmou com convicção, era a biologia molecular. A análise dos genomas humanos e de outros mamíferos sugere que muitas centenas de genes receptores-símbles estão presentes, dos quais somente uma minoria até agora tem uma identidade farmacológica. Agora que a maior parte dos genes foi claramente identificada e o inventário molecular completo foi estabelecido, a ênfase voltou-se para a caracterização farmacológica dos receptores e para a determinação das suas funções fisiológicas.

TIPOS DE RECEPTOR

Os receptores evocam muitos tipos diferentes de efeitos celulares. Alguns deles são muito rápidos, como aqueles envolvidos na transmissão sináptica, operando dentro de milissegundos, enquanto outros efeitos mediados por receptor, como os produzidos pelo hormônio da tireoide ou por vários hormônios esteroides, ocorrem dentro de algumas horas ou dias. Existem também muitos exemplos de escalas de tempo intermediárias — as catecolaminas, por exemplo, geralmente agem em questão de segundos, enquanto muitos peptídeos levam mais tempo para produzir seus efeitos. De forma não surpreendente, muitos tipos diferentes de vínculos entre a ocupação do receptor e a subsequente resposta estão envolvidos. Com base na estrutura molecular e na natureza desse vínculo (o mecanismo de transdução), podemos distinguir quatro tipos de receptores, ou superfamílias (Figs. 3.2 e 3.3 e Tabela 3.2).

- **Tipo 1: Canais iônicos controlados por ligantes** (também conhecidos como receptores **ionotrópicos**).⁴ A cadeia de descobertas que culminou na caracterização molecular desses receptores foi descrita por Halliwell (2007). Tipicamente, esses são os receptores nos quais os neurotransmissores rápidos agem. Exemplos incluem o receptor nicotínico da acetilcolina (nAChR; Cap. 13); o receptor GABA_A (Cap. 37); e receptores de glutamato dos tipos NMDA, AMPA e cainato (Cap. 37).
- **Tipo 2: Receptores acoplados à proteína G** (GPCRs, do inglês, *G-protein-coupled receptors*). São também conhecidos como **receptores metabotrópicos** ou **receptores heptaelicoidais**. São receptores de membrana que estão acoplados a sistemas efetores intracelulares por uma proteína G (ver adiante). Eles constituem a maior família e incluem receptores para vários hormônios e transmissores lentos, por exemplo, o receptor muscarínico da acetilcolina (mAChR; Cap. 13),

²A natureza teve o bom senso de manter esses peixes e serpentes fortemente armados bem afastados. Ironicamente, a *B. multicinctus* é hoje uma espécie oficialmente em risco de extinção, ameaçada pela procura de seu veneno pelos cientistas. A evolução para a sobrevivência pode ir longe demais.

³Um termo singularmente dickensiano que parece inapropriadamente condescendente, porque podemos assumir que esses receptores desempenham papéis definidos na sinalização fisiológica — sua “orfandade” reflete nossa ignorância, não seu *status*.

⁴Aqui, enfocando os receptores, estão incluídos os canais iônicos controlados por ligantes como exemplo de uma família de receptores. Outros tipos de canais iônicos são descritos mais adiante (p. 43); muitos deles são também alvos de fármacos, embora não sejam receptores no sentido estrito.

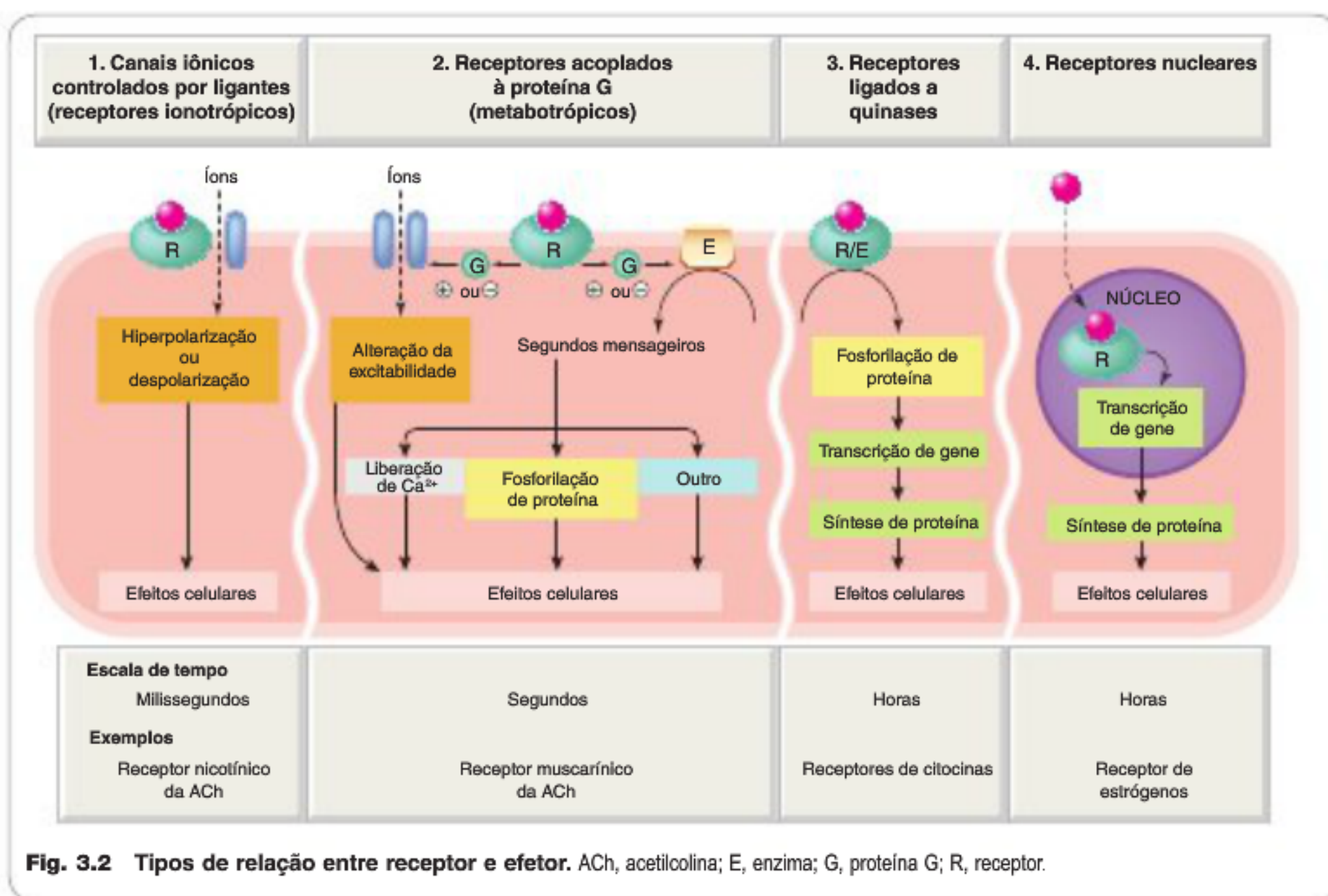


Tabela 3.2 Os quatro tipos principais de receptores

	Tipo 1: canais iônicos controlados por ligantes	Tipo 2: receptores acoplados à proteína G	Tipo 3: receptores ligados a quinases	Tipo 4: receptores nucleares
Localização	Membrana	Membrana	Membrana	Intracelular
Efector	Canal iônico	Canal ou enzima	Proteína quinases	Transcrição gênica
Acoplamento	Direto	Proteína G	Direto	Via DNA
Exemplos	Receptor nicotínico da acetilcolina, receptor GABA _A	Receptor muscarínico da acetilcolina, adrenoreceptores	Insulina, fatores de crescimento, receptores de citocinas	Receptores de esteroides
Estrutura	Organização oligomérica de subunidades circundando um poro central	Estrutura monomérica ou oligomérica compreendendo sete hélices transmembrana com um domínio intracelular acoplador de proteína G	Hélice transmembrana única ligando o domínio extracelular do receptor ao domínio da quinase	Estrutura monomérica com domínios de ligação ao receptor e domínios de ligação ao DNA separados

receptores adrenérgicos (Cap. 14) e receptores de quimiocinas (Cap. 17).⁵

- Tipo 3: **receptores relacionados e ligados a quinases.** Este é um grande e heterogêneo grupo de receptores de

⁵Há 865 GPCRs no homem, compreendendo 1,6% do genoma (Fredricksson & Schiöth, 2005). Acredita-se que cerca de 500 deles sejam receptores de odor, envolvidos nas sensações de olfato e paladar, sendo os demais receptores para mediadores endógenos conhecidos ou desconhecidos – o suficiente para manter os farmacologistas ocupados ainda por um bom tempo.

membrana respondendo principalmente a mediadores proteicos. Apresentam um domínio extracelular de ligação de ligante conectado a um domínio intracelular por uma hélice única transmembrana. Em muitos casos, o domínio intracelular é de natureza enzimática (com atividade proteína quinase ou guanilil ciclase). Os receptores do tipo 3 incluem aqueles para a insulina e para várias citocinas e fatores de crescimento (Caps. 17 e 32); o receptor para o fator natriurético atrial (ANF; Caps. 21 e 22) é o principal exemplo do tipo da guanilil ciclase. Os dois tipos são muito semelhantes

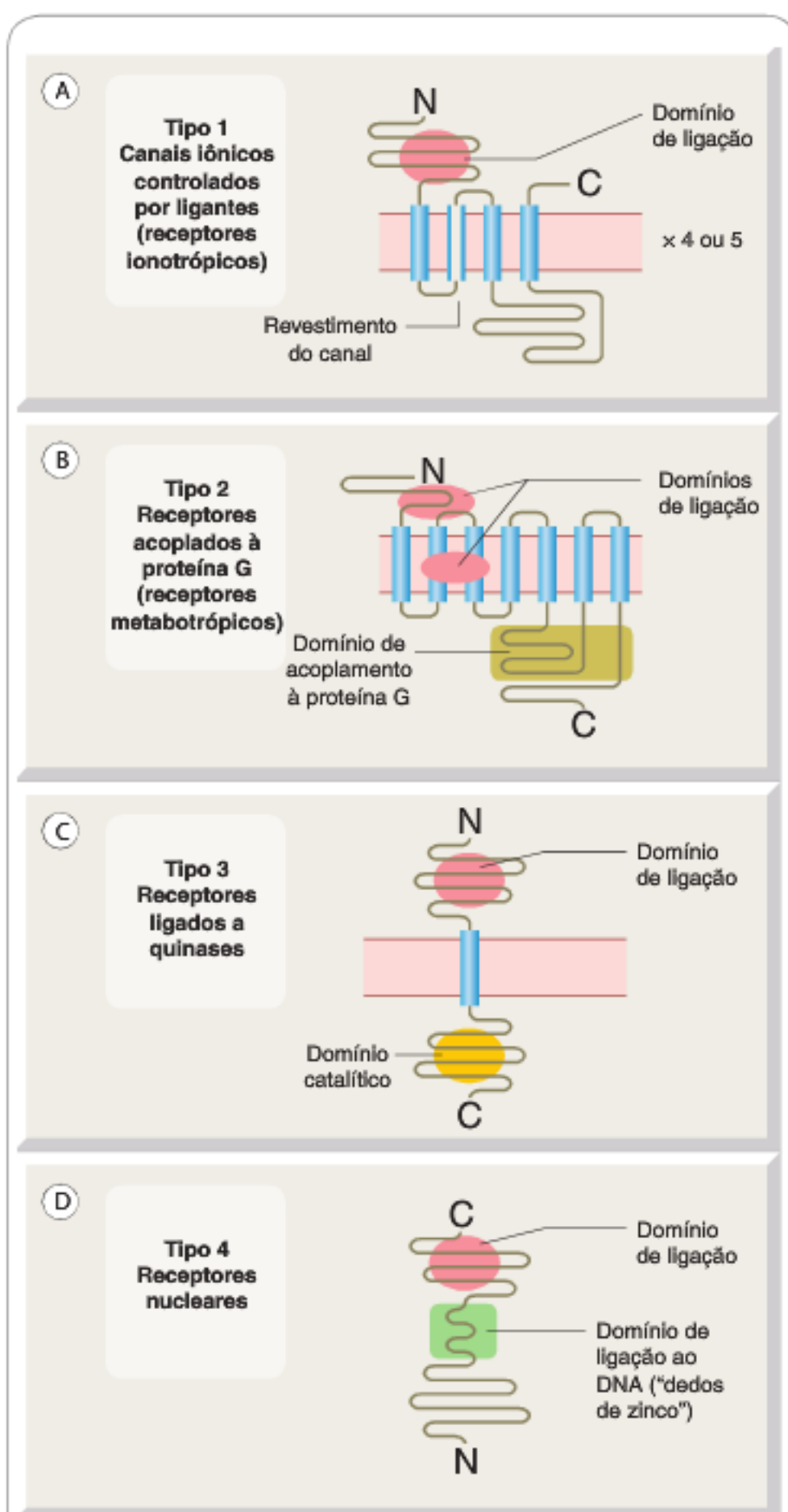


Fig. 3.3 Estrutura geral de quatro famílias de receptores. Os segmentos retangulares representam regiões hidrofóbicas α -helicoidais da proteína compreendendo aproximadamente 20 aminoácidos, que formam os domínios transmembrana dos receptores. **[A]** Tipo 1: canais iônicos controlados por ligantes. Muitos canais iônicos controlados por ligantes compreendem quatro ou cinco subunidades do tipo mostrado, e o complexo inteiro contém 16-20 segmentos transmembrana circundando um canal iônico central. Outros tipos estruturais são mostrados na Figura 3.18. **[B]** Tipo 2: Receptores acoplados à proteína G. **[C]** Tipo 3: receptores ligados a quinases. A maior parte dos receptores de fatores de crescimento incorpora o domínio de ligação ao ligante e o domínio enzimático (quinase) na mesma molécula, como aqui mostrado, enquanto os receptores de citocinas não possuem um domínio de quinase intracelular mas se relacionam com moléculas de quinases citosólicas. Outras variantes estruturais também existem. **[D]** Tipo 4: receptores nucleares que controlam a transcrição de genes.

estruturalmente, embora seus mecanismos de transdução sejam diferentes.

- **Tipo 4: receptores nucleares.** São receptores que regulam a transcrição gênica. O termo *receptores nucleares* é um tanto falho, pois alguns estão, na realidade, localizados no citosol e migram para o compartimento nuclear, quando um ligante está presente. Compreendem receptores para hormônios esteroides (Cap. 32), hormônio da tireoide (Cap. 33) e outros agentes como o ácido retinoico e a vitamina D. Os receptores desse tipo também reconhecem muitas moléculas estranhas, induzindo a expressão de enzimas que os metabolizam.

ESTRUTURA MOLECULAR DOS RECEPTORES

A organização molecular de membros típicos de cada uma dessas quatro superfamílias de receptores é mostrada na Figura 3.3. Embora receptores individuais mostrem uma considerável variação da sequência em regiões particulares e os comprimentos dos principais domínios intracelulares e extracelulares também variem entre membros da mesma família, os modelos estruturais gerais e as vias de transdução de sinal associadas são muito consistentes. A percepção de que apenas quatro superfamílias de receptores fornecem uma sólida base para interpretar o complexo conjunto de informações sobre os efeitos de uma grande proporção dos fármacos até agora estudada foi um dos mais animadores desenvolvimentos na farmacologia moderna.

HETEROGENEIDADE E SUBTIPOS DE RECEPTORES

Considerando uma dada família de receptores, geralmente ocorrem muitas variedades moleculares, ou subtipos, com uma arquitetura similar, mas com diferenças significativas em suas sequências, e frequentemente em suas propriedades farmacológicas.⁶ Os receptores nicotínicos de acetilcolina são típicos nesse aspecto; subtipos distintos ocorrem em diferentes regiões do encéfalo (Tabela 38.2), e estes diferem do receptor do músculo. Algumas das diferenças farmacológicas conhecidas (p. ex., sensibilidade a agentes bloqueadores) entre os receptores de acetilcolina do músculo e do encéfalo se correlacionam com diferenças específicas na sequência; no entanto, até onde sabemos, todos os receptores nicotínicos da acetilcolina respondem ao mesmo mediador fisiológico e produzem o mesmo tipo de resposta sináptica. Assim, a razão de tantas variantes terem surgido ainda é um enigma.

▼ Boa parte das variações na sequência que levam à diversidade dos receptores aparece no nível genômico, isto é, diferentes genes dão origem a subtipos distintos de receptor. Uma variação adicional decorre de um *splicing* alternativo do RNAm, que significa que um único gene pode dar origem a mais de uma isoforma de receptor. Depois da tradução do DNA genômico, o RNAm normalmente contém regiões não codificantes (introns) que são removidas pelo *splicing* do RNAm antes de a mensagem ser traduzida em proteína. Dependendo da localização dos sítios de *splicing*, o mesmo pode resultar na inclusão ou deleção de uma ou mais regiões codificantes do RNAm, dando origem a formas longas ou curtas da proteína. Isto é uma importante fonte de variação, particularmente para os GPCRs (Kilpatrick *et al.*, 1999), que produzem receptores com características de ligação diferentes e diferentes mecanismos de transdução de sinal, embora sua relevância farmacológica ainda esteja por ser esclarecida. Outro processo que pode produzir receptores diferentes, mas vindos do mesmo gene, é a edição do RNAm, que envolve a substituição anômala de uma base no RNAm por outra, de onde surge uma pequena variação na sequência de aminoácidos do receptor.

⁶Os receptores para 5-HT (Cap. 15) são atualmente os campeões de diversidade, com 14 subtipos clonados.

Essa heterogeneidade molecular é uma característica de todos os tipos de receptores — na verdade das proteínas funcionais em geral. Novos subtipos e isoformas de receptores continuam sendo descobertos, e atualizações regulares do catálogo são disponibilizadas (Alexander *et al.*, 2004; IUPHAR Receptor Database and Channel Compendium). Os problemas da classificação, nomenclatura e taxonomia resultantes desse acúmulo de dados foram mencionados anteriormente (p. 8). Do ponto de vista farmacológico, no qual nosso propósito é entender fármacos individuais e seus efeitos em organismos vivos, bem como desenvolver fármacos melhores que os existentes, é importante que mantenhamos a farmacologia molecular em foco. O “novo rito” provou-se revelador de muitas maneiras, mas a grande complexidade de comportamentos das moléculas significa que temos um longo caminho antes de alcançar a utopia reducionista que a biologia molecular promete. Quando chegarmos lá, este livro vai ser muito menor. Por enquanto, tentamos selecionar os princípios gerais, sem nos perdemos em um aprofundamento excessivo nos detalhes.

Descreveremos a seguir as características de cada uma das quatro superfamílias de receptores.

TIPO 1: CANAIS IÔNICOS CONTROLADOS POR LIGANTES

ESTRUTURA MOLECULAR

Essas moléculas têm traços estruturais em comum com outros canais iônicos, descritos na página 45 (Ashcroft, 2000). O receptor nicotínico da acetilcolina (Fig. 3.4), o primeiro a ser clonado, foi estudado detalhadamente (Karlin, 1993). Ele consiste em uma montagem em forma de pentâmero de diferentes subunidades, das quais existem quatro tipos, denominadas α , β , γ e δ , cada uma com peso molecular (M_r) entre 40–58 kDa. As subunidades mostram uma marcante homologia na sequência, e cada uma contém quatro α -hélices que atravessam a membrana, inseridas na membrana como mostrado na Figura 3.4B. A estrutura pentamérica ($\alpha_2\beta\gamma\delta$) possui dois sítios de ligação para a acetilcolina, cada um na interface entre uma das duas subunidades α e sua vizinha. Ambos devem ligar-se a moléculas de acetilcolina para que o receptor seja ativado. Esse receptor é suficientemente grande para ser visto em eletromicrografia, e a Figura 3.4B mostra sua estrutura, com base principalmente em estudos de difração eletrônica de alta resolução (Unwin 1993, 1995; Miyazawa *et al.*, 2003). Cada subunidade atravessa a membrana quatro vezes, de modo que o canal compreende não menos de 20 hélices que atravessam a membrana circundando um poro central.

▼ Os dois sítios de ligação da acetilcolina ficam dispostos nas porções extracelulares das duas subunidades α . Uma das hélices transmembrana (M_2) de cada uma das cinco subunidades forma o revestimento do canal iônico (Fig. 3.4). As cinco hélices M_2 que formam o poro são deformadas para dentro, a meio caminho da espessura da membrana, formando uma constrição. Quando as moléculas de acetilcolina se ligam, ocorre uma alteração conformacional na parte extracelular do receptor (ver revisão por Gay & Yakel, 2007), que torce as subunidades α , fazendo com que os segmentos M_2 abaulados se afastem uns dos outros, promovendo assim a abertura do canal (Miyazawa *et al.*, 2003). A borda do canal contém uma série de resíduos aniônicos, fazendo com que o canal se torne seletivamente permeável a cátions.

O uso de mutagênese direcionada ao sítio, que permite que pequenas regiões ou resíduos únicos da sequência de aminoácidos sejam alterados, mostrou que uma mutação de um resíduo crítico na hélice M_2 modifica o canal, passando de seletivo para cátions (portanto excitatório no contexto da função sináptica) para seletivo para ânions (típico de receptores para transmissores inibitórios, tais como GABA). Outras mutações afetam propriedades como o mecanismo de comporta e a dessensibilização de canais controlados por ligantes.

Receptores para outros transmissores rápidos, como o receptor GABA_A (Cap. 37), 5-HT (Cap. 15) e receptor de glicina (Cap. 37), são organizados no mesmo padrão de cinco subunidades e

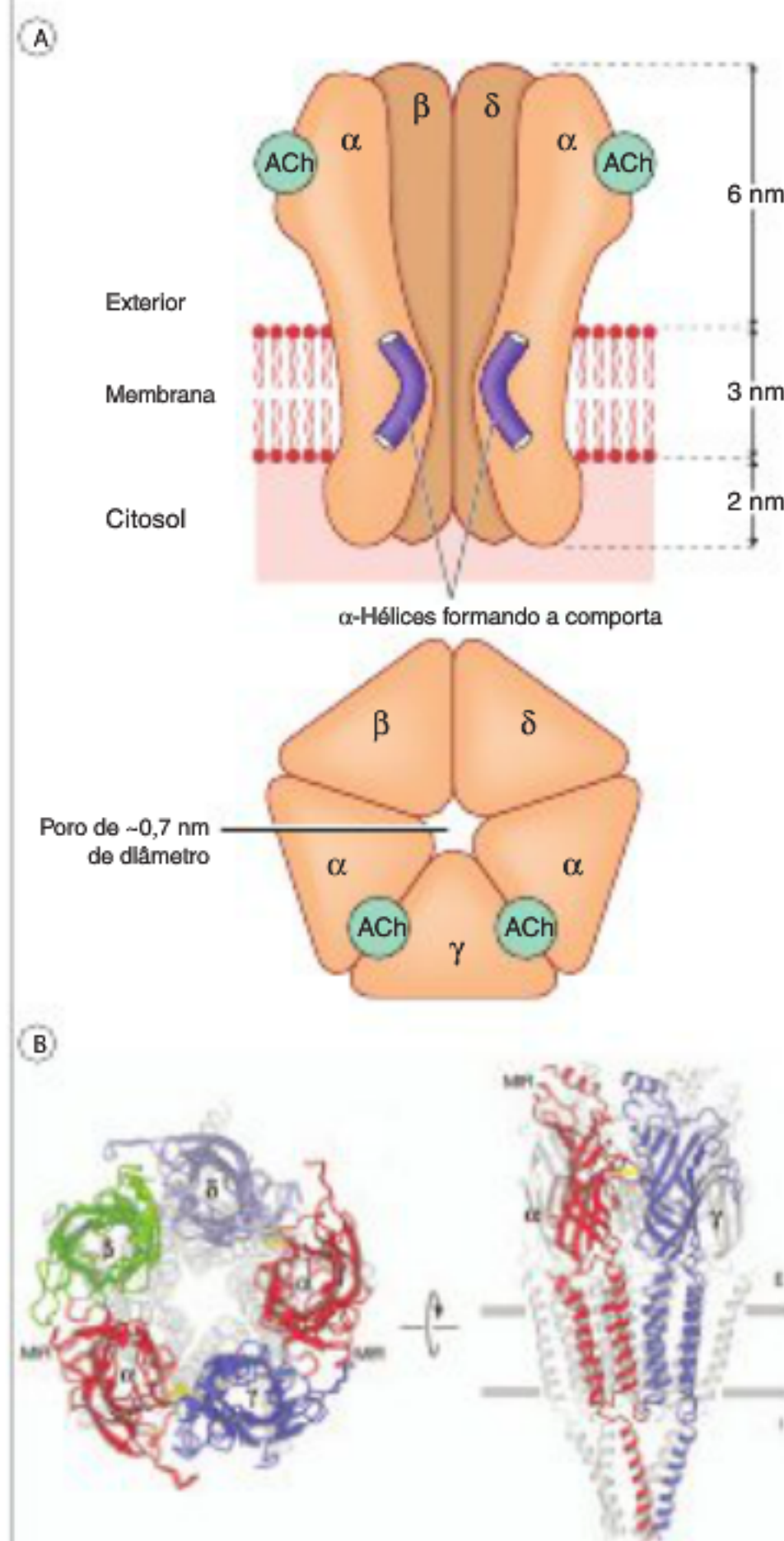


Fig. 3.4 Estrutura do receptor nicotínico da acetilcolina (um típico canal iônico controlado por ligante). [A] Diagrama esquemático em visão lateral (acima) e transversal (abaixo). As cinco subunidades do receptor ($\alpha_2\beta\gamma\delta$) formam um agregado circundando um poro transmembrana central, cujo revestimento é formado pelos segmentos helicoidais M_2 de cada subunidade. Esses segmentos contêm um predomínio de aminoácidos carregados negativamente, o que torna o poro seletivo para cátions. Existem dois sítios de ligação para acetilcolina na porção extracelular do receptor, na interface entre a subunidade α e as subunidades adjacentes. Quando ocorre a ligação com a acetilcolina, as α -hélices entortadas ou se endireitam ou giram e se afastam, abrindo assim o poro do canal. (Baseado em Unwin N 1993 Nicotinic acetylcholine receptor at 9 Å resolution. *J Mol Biol* 229: 1101–1124, e Unwin N 1995 Acetylcholine receptor channel imaged in the open state. *Nature* 373: 37–43.) [B] Imagem em alta resolução mostrando o arranjo revisado dos domínios intracelulares. (Reproduzido com a autorização de Unwin N 2005 Refined structure of the nicotinic acetylcholine receptor at 4 Å resolution. *J Mol Biol* Mar 4;346(4):967–989.)

formam o grupo de receptores em *loop-cys*. Outros canais iônicos regulados por ligantes, como os receptores de glutamato (Cap. 37) e o “receptor de capsaicina” (TRPV1; Cap. 41), cuja estrutura é mostrada na Figura 3.18, têm uma arquitetura diferente (*P-loop*), na qual o poro é constituído por alças, em vez de hélices transmembrana (p. 45), em comum com muitos outros canais iônicos (não controlados por ligantes).

MECANISMO DE COMPORTA

Os receptores desse tipo controlam os eventos sinápticos mais rápidos do sistema nervoso, nos quais um neurotransmissor age na membrana pós-sináptica de um nervo ou célula muscular e aumenta de modo transitório sua permeabilidade para certos íons. A maior parte dos neurotransmissores excitatórios, como a acetilcolina na junção neuromuscular (Cap. 12) ou o glutamato no sistema nervoso central (Cap. 37), causa aumento na permeabilidade ao Na^+ e K^+ . Esse efeito resulta em uma corrente de entrada devida principalmente ao Na^+ , que despolariza a célula e aumenta a probabilidade de geração de um potencial de ação. A ação do transmissor alcança um pico em uma fração de milissegundo, e geralmente decai dentro de poucos milissegundos. A velocidade abrupta dessa resposta significa que o acoplamento entre o receptor e o canal iônico é direto, e a estrutura molecular do complexo receptor-canais (ver anteriormente) está de acordo com isso. Em contraste com outras famílias de receptores (ver adiante), não há etapas bioquímicas intermediárias envolvidas no processo de transdução.

▼ Uma descoberta inesperada feita por Katz e Miledi em 1972 tornou possível, pela primeira vez, estudar as propriedades de canais controlados por ligantes individualmente pelo uso da análise de ruído. Estudando a ação da acetilcolina na placa terminal motora, eles observaram que pequenas flutuações aleatórias do potencial de membrana se superpunham à despolarização estável produzida pela acetilcolina (Fig. 3.5). Essas flutuações surgem porque, na presença de um agonista, existe um equilíbrio dinâmico entre os canais iônicos abertos e fechados. No estado de equilíbrio, a taxa de abertura equilibra a taxa de fechamento, mas de momento a momento o número de canais abertos apresenta flutuações aleatórias em torno da média. Pela medida da amplitude dessas flutuações, a condutância de um canal iônico único pode ser calculada, e pela medida de sua frequência (geralmente na forma de um espectro em que a potência do ruído do sinal é posta em gráfico como uma função da frequência) pode-se calcular a duração média na qual um único canal se mantém aberto (tempo médio de abertura). No caso da acetilcolina agindo na placa terminal, a condutância do canal é de cerca de 20 picosiemens (pS), que é equivalente a um influxo de cerca de 10^7 íons por segundo através de um único canal sob condições fisiológicas normais, e o tempo médio de abertura é de 1-2 ms. A magnitude da condutância de um único canal confirma que a permeação ocorre por um poro físico através da membrana, porque o fluxo de íons é muito grande para ser compatível com um mecanismo transportador. A condutância do canal produzida por diferentes agonistas similares à acetilcolina é a mesma, enquanto o tempo de vida médio do canal varia.

O esquema simples mostrado na Figura 2.1 é um modelo útil do mecanismo de comporta de um canal iônico. A conformação R^* , representando o estado aberto do canal iônico, supostamente é a mesma para todos os agonistas, explicando a observação de que a condutância do canal não varia. Cineticamente, o tempo médio de abertura é determinado principalmente pela constante de velocidade de fechamento, α , e esta varia de um fármaco para outro. Como explicado no Capítulo 2, um agonista de alta eficácia que ativa uma grande proporção de receptores por ele ocupados é caracterizado por $\beta/\alpha \gg 1$, enquanto para um fármaco de baixa eficácia, β/α tem um valor menor.

A técnica de registros de *patch clamp*, desenvolvida por Neher e Sakmann, permite que a diminuta corrente que flui através de um único canal iônico seja medida diretamente (Fig. 3.6), e os resultados confirmam plenamente a interpretação das propriedades do canal baseada na análise de ruído. Essa técnica proporciona uma visão, única na biologia, do comportamento fisio-

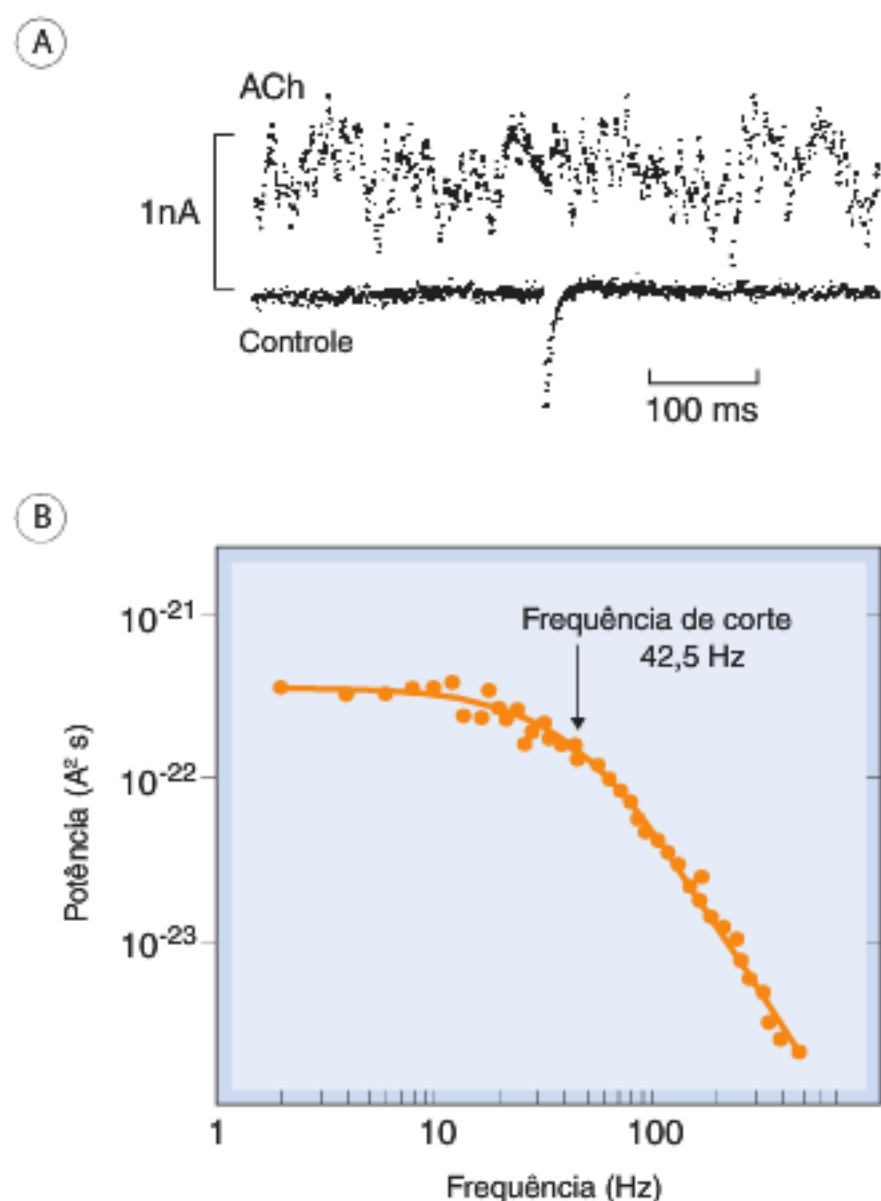


Fig. 3.5 Ruído induzido pela acetilcolina na placa motora terminal da rã. [A] Registros da corrente de membrana gravada em alto ganho sob clampeamento de voltagem (*voltage clamp*). O registro do ruído na parte superior foi gravado durante a aplicação da acetilcolina (ACh) com uma micropipeta. O registro na parte inferior foi obtido na ausência de ACh; a falha no meio do ruído foi causada por liberação espontânea de uma certa quantidade de ACh do nervo motor. O componente estável (DC) do sinal de ACh foi removido pela filtragem eletrônica, deixando o sinal do ruído de alta frequência. [B] Espectro de potência do ruído induzido por ACh gravado em um experimento semelhante ao mostrado na parte superior. O espectro é calculado pela análise de Fourier e ajustado a uma curva teórica (Lorentziana) que corresponde ao comportamento esperado de uma única população de canais, cujo tempo de vida varia aleatoriamente. A frequência de corte (*cut-off*) (na qual a potência é metade do seu valor limitante de baixa frequência) permite que seja calculado o tempo de vida médio do canal. (De: [A] Anderson C R, Stevens C F 1973 J Physiol 235: 655; [B] Ogden D C et al. 1981 Nature 289: 596.)

lógico de moléculas de proteína individuais em tempo real, e deu muitas novas percepções sobre as reações de comporta e as características de permeabilidade tanto dos canais controlados por ligantes como dos canais controlados por voltagem (p. 43). O registro de um único canal mostrou que muitos agonistas fazem canais individuais se abrirem em um ou mais dos vários níveis distintos de condutância. No caso dos canais ativados por glutamato, parece que agonistas diferentes produzem diferentes conformações do receptor em associação a diferentes condutâncias do canal (Jin *et al.*, 2003). A dessensibilização dos canais iônicos controlados por ligantes também envolve um ou mais estados conformacionais induzidos por agonistas adicionais. Esses achados impõem alguma revisão do esboço simples da Figura 2.1, no qual é representado somente um único estado de abertura, R^* , e são um exemplo da maneira pela qual o comportamento real dos receptores faz nossos modelos teóricos parecerem um tanto ultrapassados.

Canais iônicos regulados por ligantes

- São chamados às vezes de receptores ionotrópicos.
- Estão envolvidos principalmente na transmissão sináptica rápida.
- Existem várias famílias estruturais, sendo a mais comum a organização heteromérica de quatro ou cinco subunidades, com hélices transmembrana dispostas em torno de um canal central aquoso.
- A ligação do ligante e a abertura do canal ocorrem em uma escala de tempo de milissegundos.
- Os exemplos incluem os receptores nicotínicos da acetilcolina, do GABA tipo A (GABA_A), e da 5-hidroxitriptamina tipo 3 (5-HT_3).

TIPO 2: RECEPTORES ACOPLADOS À PROTEÍNA G

A grande família GPCR engloba muito dos receptores que são familiares aos farmacologistas, como o mAChRs, adrenoreceptores, receptores de dopamina, receptores 5-HT, receptores opioides, receptores para muitos peptídeos, receptores de purinas e muitos outros, incluindo os quimiorreceptores envolvidos no olfato e na detecção de feromônios, e também muitos receptores “órfãos” (Fredriksson & Schiöth, 2005). Para a maioria deles, os estudos farmacológicos e moleculares revelaram a existência de vários subtipos. Todos apresentam uma estrutura hepta-helicoidal.

Muitos neurotransmissores, com exceção dos peptídeos, podem interagir tanto com os GPCRs quanto os canais controlados por ligantes, permitindo que a mesma molécula produza uma ampla variedade de efeitos. Por outro lado, os hormônios peptídeos individuais geralmente agem ou sobre os GPCRs ou sobre os receptores ligados a quinases (ver adiante), porém raramente sobre ambos, e uma escolha semelhante se aplica a vários ligantes que atuam sobre os receptores nucleares.⁷⁴

O genoma humano inclui genes que codificam cerca de 400 GPCRs (excluindo os receptores de odor), constituem a classe única mais comum de alvos para fármacos terapêuticos, e acredita-se que vários alvos promissores para tais fármacos ainda devam ser identificados. Para uma breve revisão, ver Hill (2006).

ESTRUTURA MOLECULAR

O primeiro GPCR a ser totalmente caracterizado foi o receptor β -adrenérgico (Cap. 14), que foi clonado em 1986. A biologia molecular alcançou muito rapidamente a farmacologia, e a maioria dos receptores que foram identificados por suas propriedades farmacológicas está agora clonada. O que parecia ser revolucionário em 1986 é agora considerado lugar-comum, e atualmente qualquer aspirante a receptor tem de ser clonado antes de ser levado a sério.

Os receptores acoplados à proteína G consistem em uma única cadeia polipeptídica de até 1.100 resíduos cuja anatomia geral é apresentada na Figura 3.3B. Sua estrutura carac-

⁷⁴Entretanto, os exemplos de promiscuidade estão aumentando. Os hormônios esteroides, normalmente fiéis aos receptores nucleares, interagem ocasionalmente com canais iônicos e outros alvos (Falkenstein *et al.*, 2000), e alguns eicosanóides agem nos receptores nucleares bem como nos GPCRs. A natureza tem a mente muito aberta, embora tais exemplos sejam responsáveis por deixar os farmacologistas aborrecidos e os estudantes em desespero.

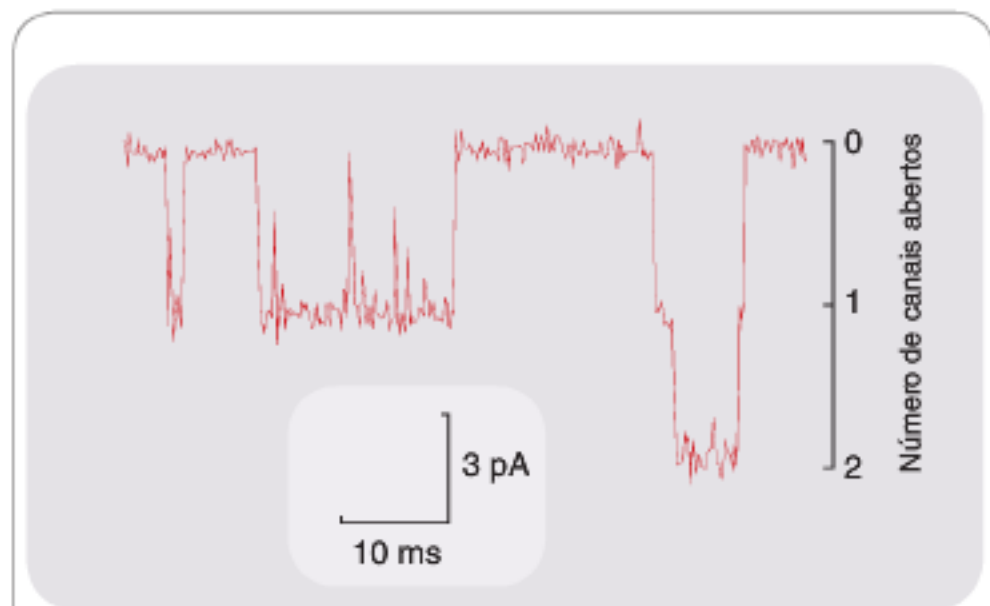


Fig. 3.6 Canais iônicos individuais operados por acetilcolina na placa motora terminal de rã, registrados pela técnica de clampeamento de voltagem (patch clamp). A pipeta, que foi aplicada firmemente à superfície da membrana, continha $10 \mu\text{mol/l}$ ACh. As deflexões para baixo mostram as correntes fluindo pelos canais iônicos individuais na pequena área de membrana sob a ponta da pipeta. Em direção ao final do registro, dois canais podem ser vistos abrindo-se simultaneamente. A condutância e o tempo médio de vida desses canais estão bem de acordo com as estimativas indiretas da análise de ruído (ver Fig. 3.5). (Cortesia de D Colquhoun e D C Ogden.)

terística compreende sete α -hélices transmembrana, semelhantes àsquelas dos canais iônicos discutidos anteriormente, com um domínio N-terminal extracelular de tamanho variável e um domínio C-terminal intracelular.

Os GPCRs são divididos em três famílias distintas (Schwartz, 1996). Existe uma considerável homologia de sequência entre os membros de uma família, ao passo que não há nenhuma homologia entre diferentes famílias. Eles compartilham a mesma estrutura de sete hélices (hepta-helicoidal), porém diferem em outros aspectos, principalmente no comprimento da extremidade N-terminal extracelular e na localização do domínio de ligação do agonista (Tabela 3.3). A família A é de longe a maior, compreendendo a maioria dos receptores para monoaminas, neuropeptídeos e quimioquinas. A família B inclui receptores para alguns outros peptídeos, como a calcitonina e o glucagon (Cap. 19). A família C é a menor; seus principais membros são os receptores metabotrópicos para glutamato e GABA (Cap. 37) e os receptores sensíveis ao Ca^{2+} (Cap. 35).⁸

▼ A compreensão da função desse tipo de receptor deve muito ao estudo de uma proteína estreitamente relacionada, a *rodopsina*, que é responsável pela transdução nos bastonetes retinianos. Essa proteína é abundante na retina, e seu estudo é muito mais fácil do que o das proteínas receptoras (que não são abundantes); é construída em um plano idêntico ao mostrado na Figura 3.3 e também produz uma resposta no bastonete (hiperpolarização, associada à inibição da condutância ao Na^+) através de um mecanismo envolvendo uma proteína G (ver adiante). A diferença mais óbvia é que a resposta é produzida por um fóton, e não por uma molécula de agonista. Com efeito, a rodopsina pode ser considerada uma proteína que incorpora sua própria molécula de agonista, chamada *retinal*, que sofre isomerização

⁸O receptor sensor de Ca^{2+} (Conigrave *et al.*, 2000) é um GPCR incomum que é ativado não pelos mediadores convencionais, mas sim pelo Ca^{2+} extracelular, na faixa de 1 a 10 mM – uma afinidade extremamente baixa, em comparação com outros agonistas de GPCRs. Esse receptor é expresso em células da glândula paratireoide e tem por função regular a concentração de Ca^{2+} extracelular através do controle da secreção do paratormônio (Cap. 35). Esse mecanismo homeostático é bastante distinto dos mecanismos de regulação do Ca^{2+} intracelular discutidos no Capítulo 4.

da forma *trans* (inativa) para a forma *cis* (ativa) quando absorve um fóton.

Experimentos de mutagênese direcionada a sítios mostram que a terceira alça citoplasmática longa é a região da molécula que se acopla à proteína G, pois a deleção ou a modificação dessa porção resulta em receptores que até se ligam a ligantes, mas que são incapazes de se associar às proteínas G ou de produzir respostas. Em geral, um determinado subtipo de receptor acopla-se seletivamente a uma proteína G em particular, e ao trocar partes da alça citoplasmática entre diferentes receptores altera sua seletividade pela proteína G.

Para pequenas moléculas, como a norepinefrina, o domínio da ligação ao ligante nos receptores de classe A está inserido na fenda entre os segmentos α -helicoidais dentro da membrana (Fig. 3.3B), similar ao espaço ocupado pelo retinal na molécula de rodopsina. Os ligantes peptídicos, tais como

a substância P (Cap. 19), ligam-se mais superficialmente às alças extracelulares, como mostrado na Figura 3.3B. Através de experimentos de mutagênese em sítio único, é possível mapear o domínio de ligação ao ligante desses receptores, com a expectativa de que, em breve, possa ser possível projetar ligantes sintéticos com base no conhecimento da estrutura do sítio receptor — um importante marco para a indústria farmacêutica, que tem contado, até agora, principalmente com a estrutura de mediadores endógenos (como a histamina) ou de alcaloides vegetais (como a morfina) como fonte de inspiração química.⁹⁵ Recentemente, as dificuldades de cristalizar os GPCRs do tipo A foram superadas, permitindo a utilização da poderosa técnica de cristalografia de raios X para estudar em detalhes a estrutura molecular desses receptores (Weis & Kobilka, 2008). Além disso, métodos que utilizam a fluorescência foram desenvolvidos para estudar a cinética de ligação e as subseqüentes alterações conformacionais associadas à ativação (Lohse *et al.*, 2008). A partir de tais estudos, devemos conseguir um quadro mais claro do mecanismo de ativação dos GPCRs e os fatores que determinam a eficiência do agonista, além de conseguir uma base melhor para o planejamento de novos ligantes GPCRs.

Receptores ativados por proteases

▼ Embora a ativação dos GPCRs seja normalmente a consequência da ligação de um agonista difuso, ela também pode ser resultante da ativação por uma protease. Já foram identificados quatro tipos de receptores ativados por protease (PARs, do inglês, *protease-activated receptors*; revisados por Ramachandran & Hollenberg, 2008). Muitas proteases, como a trombina (uma protease envolvida na cascata da coagulação sanguínea, Cap. 24), ativam os PARs removendo a extremidade da cauda N-terminal extracelular do receptor (Fig. 3.7) para expor cinco ou seis resíduos N-terminais que se ligam aos domínios do receptor nas alças extracelulares, funcionando como um “agonista aprisionado”. Receptores desse tipo ocorrem em vários tecidos (Ramachandran & Hollenberg, 2008) e parecem desempenhar um papel na inflamação e em outras respostas a lesões de tecido, nas quais são liberadas proteases teciduais. Um receptor da família dos PARs, o PAR-2, é ativado por uma protease liberada de mastócitos e é expresso em neurônios sensoriais. Acredita-se que ele desempenhe um papel na dor da inflamação (Cap. 41). Uma molécula PAR pode ser ativada somente uma vez, porque a clivagem não pode ser revertida, de modo que há necessidade de ressíntese contínua da proteína receptora. A inativação ocorre através de uma clivagem proteolítica que ata o ligante, ou através da dessensibilização, envolvendo fosforilação (ver adiante),

Tabela 3.3 Famílias de receptores acoplados à proteína G^a

Família	Receptores ^b	Características estruturais
A: família da rodopsina	O maior grupo. Receptores para a maioria dos neurotransmissores aminados, muitos neuropeptídeos, purinas, prostanóides, canabinóides etc.	Cauda extracelular (N terminal) curta. O ligante liga-se a hélices transmembrana (aminas) ou a alças extracelulares (peptídeos)
B: família dos receptores de secretina/glucagon	Receptores para hormônios peptídicos, incluindo secretina, glucagon, calcitonina	Cauda extracelular intermediária incorporando o domínio de ligação ao ligante
C: família do receptor metabotrópico de glutamato/sensor de cálcio	Grupo pequeno. Receptores metabotrópicos de glutamato, receptores GABA _B , receptores sensíveis ao Ca ²⁺	Cauda extracelular longa incorporando o domínio de ligação ao ligante

^aUma quarta família distinta inclui muitos receptores para feromônios, mas nenhum receptor farmacológico.

^bPara listas completas, ver <http://www.iuphar-db.org>.

⁹Muitos compostos importantes nos últimos anos originaram-se a partir da triagem de enormes bibliotecas químicas (Cap. 56). Nenhuma inspiração é necessária, apenas ensaios consistentes, grandes computadores e uma robótica eficiente.

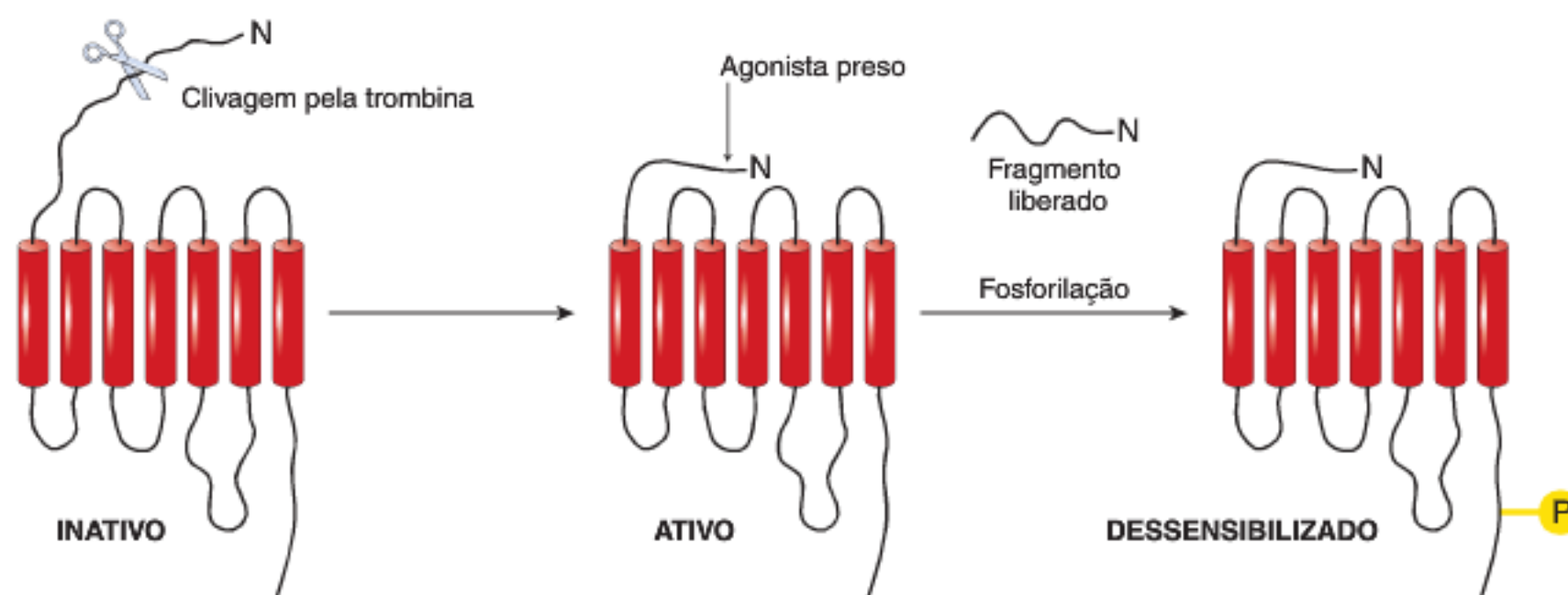


Fig. 3.7 Ativação de um receptor ativado por protease pela clivagem do domínio N-terminal extracelular. A inativação ocorre por fosforilação. A recuperação requer nova síntese do receptor.

Receptores acoplados à proteína G



- São denominados algumas vezes receptores metabotrópicos.
- As estruturas compreendem sete α -hélices que atravessam a membrana, em geral ligadas formando estruturas diméricas.
- Uma das alças intracelulares é maior do que as outras e interage com a proteína G.
- A proteína G é uma proteína de membrana que compreende três subunidades (α , β , γ) com a subunidade α possuindo atividade GTPásica.
- Quando o trímero se liga a um receptor ocupado por um agonista, a subunidade α se dissocia e então fica livre para ativar um efetor (uma enzima de membrana ou canal iônico). Em alguns casos, a subunidade $\beta\gamma$ é a espécie ativadora.
- A ativação do efetor termina quando ocorre a hidrólise da molécula de GTP ligada, o que permite que a subunidade α se recombinem com $\beta\gamma$.
- Existem vários tipos de proteína G, que interagem com diferentes receptores e controlam diferentes efetores.
- Exemplos incluem o receptor muscarínico da acetilcolina, adrenoceptores, receptores de neuropeptídeos e de quimiocinas, e receptores ativados por protease.

quando o receptor é então internalizado e degradado, sendo substituído por uma proteína recém-sintetizada.

PROTEÍNAS G E SUA FUNÇÃO

As proteínas G englobam uma família de proteínas residentes na membrana cuja função é reconhecer os GPCRs ativados e transmitir a mensagem para os sistemas efetores que geram uma resposta celular. Elas representam o nível de coordenação intermediária na hierarquia organizacional, intervindo entre os receptores — como diligentes oficiais atentos ao mínimo sinal de seu agente químico preferencial — e as enzimas efetoras ou canais iônicos — a brigada de soldados rasos que executam o trabalho sem precisar saber qual hormônio autorizou o processo. Elas são as proteínas “de meio-campo”, que na realidade foram denominadas proteínas G devido à sua interação com os nucleotídeos guanina, GTP e GDP. Para informações mais detalhadas sobre a estrutura e as funções das proteínas G, ver as revisões de Milligan & Kostenis (2006) e Oldham & Hamm (2008). As proteínas G consistem em três subunidades: α , β e γ (Fig. 3.8). Os nucleotídeos guanina ligam-se à subunidade α , que tem atividade enzimática, catalisando a conversão do GTP a GDP. As subunidades β e γ permanecem unidas na forma de um complexo $\beta\gamma$. Todas as três subunidades ficam ancoradas à membrana através de uma cadeia de ácidos graxos acoplada à proteína G por meio de uma reação conhecida como *prenilação*. As proteínas G parecem ser livremente difusíveis no plano da membrana, de modo que um único conjunto de proteínas G em uma célula pode interagir com vários receptores e efetores diferentes, de uma maneira essencialmente promíscua. No estado de “repouso” (Fig. 3.8), a proteína G aparece como um trímero $\alpha\beta\gamma$ não ligado, com o GDP ocupando o sítio na subunidade α . Quando um GPCR é ativado por uma molécula agonista, ocorre uma mudança conformacional envolvendo o domínio citoplasmático do receptor (Fig. 3.3B), levando-o a adquirir uma alta afinidade para $\alpha\beta\gamma$. A associação de $\alpha\beta\gamma$ ao receptor ocorre dentro de 50 ms, causando a dissociação do GDP ligado e sua substituição por GTP (permuta GDP-GTP), o que, por sua vez, causa a dissociação do trímero da proteína G, liberando as subunidades α -GTP e

$\beta\gamma$; estas são as formas “ativas” da proteína G, que se difundem na membrana e podem se associar a diversas enzimas e canais iônicos, causando a ativação do alvo (Fig. 3.8). Pensava-se originalmente que apenas a subunidade α tinha função sinalizadora, e o complexo $\beta\gamma$ serviria apenas como um “acompanhante” (*chaperona*) que manteria as subunidades α soltas e fora do alcance das várias proteínas efetoras que, de outro modo, seriam por elas excitadas. No entanto, os complexos $\beta\gamma$ na verdade têm suas próprias atribuições e controlam efetores de modo muito semelhante ao das subunidades α (Clapham & Neer, 1997). A associação das subunidades α ou $\beta\gamma$ com enzimas-alvo ou canais pode causar ativação ou inibição, dependendo de qual proteína G está envolvida (Tabela 3.4).

A sinalização é concluída quando a hidrólise de GTP para GDP ocorre pela atividade de GTPase da subunidade α . O α -GDP resultante então se dissocia do efetor e se religa com $\beta\gamma$, completando o ciclo. O que a ligação da subunidade α a uma molécula efetora faz na verdade é aumentar a sua atividade de GTPase. A magnitude desse aumento é diferente para tipos distintos de efetor. Por ser a hidrólise de GTP a etapa que abole a capacidade da subunidade α de produzir seu efeito, a regulação de sua atividade de GTPase pela proteína efetora significa que a ativação do efetor tende a ser autolimitante. O mecanismo resulta em amplificação porque um único complexo agonista-receptor pode ativar várias moléculas de proteína G de uma vez, e cada uma delas pode permanecer associada à enzima efetora tempo suficiente para produzir muitas moléculas de produto. O produto (ver adiante) é frequentemente um “segundo mensageiro”, e ocorre amplificação adicional antes de a resposta celular final ser produzida.

De que modo a especificidade é alcançada de forma que cada tipo de receptor produza um padrão distinto de respostas celulares? Havendo um conjunto comum de proteínas G promíscuas que se ligam aos vários receptores e sistemas efetores em uma célula, pode parecer que toda a especificidade seria perdida, mas claramente as coisas não são assim. Por exemplo, mAChRs e β -adrenoceptores, ambos ocorrendo nas células musculares cardíacas, produzem efeitos funcionais opostos (Caps. 13 e 14). A razão principal é a variação molecular dentro das subunidades α , das quais mais de 20 subtipos foram identificados¹⁰⁶ (Wess, 1998; Tabela 3.4). Quatro classes principais de proteína G (G_s , G_i , G_o e G_q) são de importância farmacológica. Como resumido na Tabela 3.4, os subtipos mostram seletividade com respeito aos receptores e aos efetores com os quais eles se acoplam, tendo domínios de reconhecimento específico na sua estrutura complementar para domínios de ligação de proteína G específicos nas moléculas receptoras e efetoras. A G_s e a G_i produzem, respectivamente, estimulação e inibição da enzima *adenilil ciclase* (Fig. 3.9).

As subunidades α dessas proteínas G apresentam diferenças estruturais. Uma diferença funcional que se mostrou útil como ferramenta experimental para distinguir qual tipo de proteína G está envolvido em diferentes situações diz respeito à ação de duas toxinas bacterianas: a *toxina colérica* e a *toxina pertussis* (Tabela 3.4). Essas toxinas, que são enzimas, catalisam uma reação de conjugação (ribosilação do ADP) na subunidade α das proteínas G. A toxina colérica age somente na G_s e causa ativação persistente. Muitos dos sintomas da cólera, como a excreção excessiva de fluido pelo epitélio gastrointestinal, devem-se à ativação descontrolada da adenilil

¹⁰⁶Em humanos há 21 subtipos conhecidos de G_α , existem seis de G_β e 12 de G_γ , formando, teoricamente, cerca de 1.500 variantes do trímero. Pouco se sabe sobre o papel dos diferentes subtipos α , β e γ , mas seria leviano pensar que as variações são funcionalmente irrelevantes. Por ora, você não ficará surpreso (ainda que fique um pouco confuso) com esse grau de heterogeneidade molecular, já que esse é o caminho da evolução.

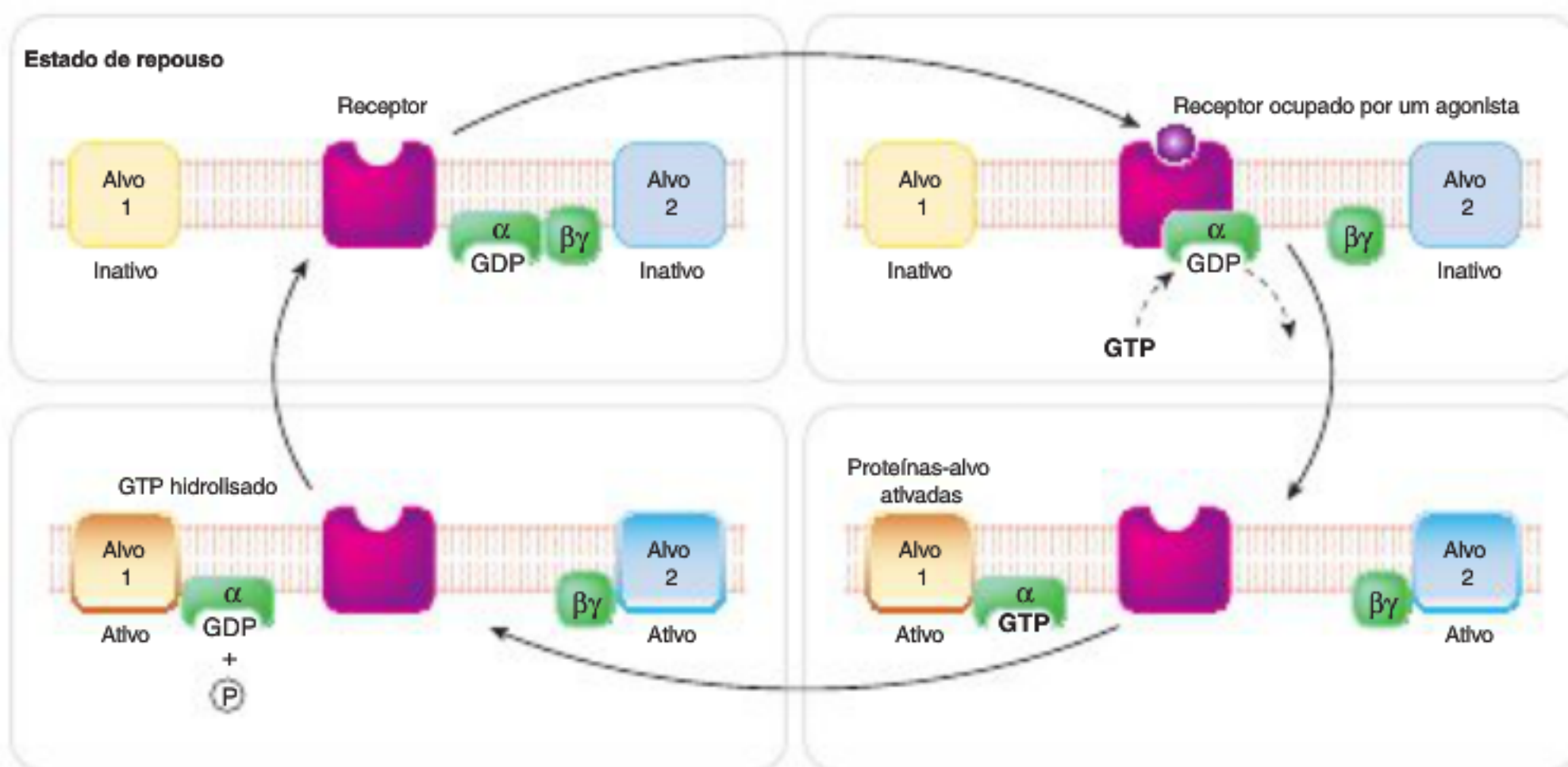


Fig. 3.8 A função da proteína G. A proteína G consiste em três subunidades (α , β , γ) que ficam ancoradas à membrana através de resíduos de lipídeos fixos. O acoplamento da subunidade α a um receptor ocupado por um agonista promove a troca do GDP ligado pelo GTP intracelular; o complexo α -GTP então se dissocia do receptor e do complexo $\beta\gamma$ e interage com uma proteína-alvo (alvo 1, que pode ser uma enzima, como a adenilil ciclase, ou um canal iônico). O complexo $\beta\gamma$ pode ativar também uma proteína-alvo (alvo 2). A atividade GTPase da subunidade α aumenta quando a proteína-alvo é ligada, resultando em hidrólise do GTP ligado para GDP, fazendo com que a subunidade α volte a ligar-se com $\beta\gamma$.

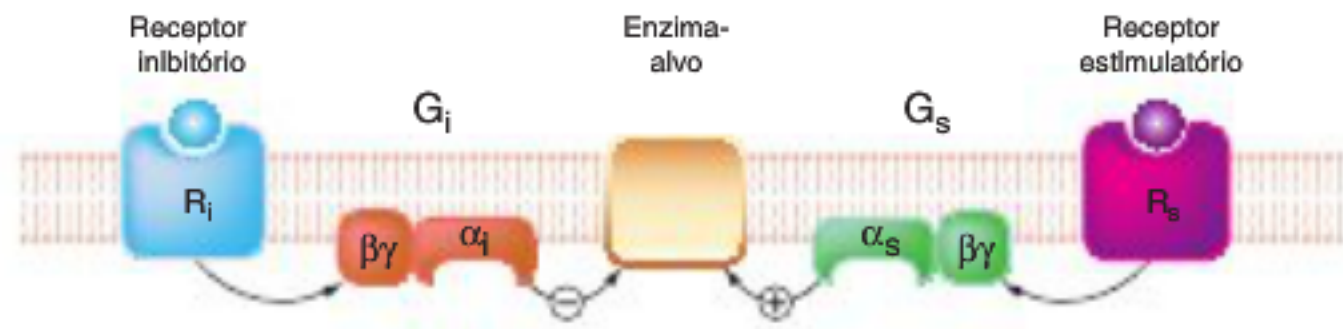
Tabela 3.4 Os principais subtipos de proteína G e suas funções^a

Subtipos	Receptores associados	Efetores principais	Notas
Subunidades $G\alpha$			
$G\alpha_s$	Muitos receptores para aminas e outros (p. ex., catecolaminas, histamina, serotonina)	Estimula a adenilil-ciclase, aumentando a formação de AMPc	Ativadas pela toxina do cólera, que bloqueia a atividade GTPase, impedindo assim a inativação
$G\alpha_i$	Como para $G\alpha_s$, e também receptores opioides e canabinoides	Inibe a adenilil-ciclase, diminuindo a formação de AMPc	Bloqueadas pela toxina pertussis, que impede a dissociação do complexo $\alpha\beta\gamma$
$G\alpha_o$	Como para $G\alpha_s$, e também receptores opioides e canabinoides	?Efeitos limitados da subunidade α (os efeitos devem-se principalmente às subunidades $\beta\gamma$)	Bloqueada pela toxina pertussis. Ocorre principalmente no sistema nervoso
$G\alpha_q$	Receptores de aminas, peptídeos e prostanóides	Ativa a fosfolipase C, aumentando a produção dos segundos mensageiros inositol trifosfato e diacilglicerol (p. 33)	–
Subunidades $G\beta\gamma$	Todos os GPCRs	Igual às subunidades $G\alpha$ (ver acima), e também: <ul style="list-style-type: none"> • ativam canais de potássio • inibem canais de cálcio controlados por voltagem • ativam as GPCR quinases (GRKs, p. 35) • ativam a cascata de proteína quinases ativadas por mitógenos 	Muitas isoformas de $G\beta\gamma$ identificadas, mas as funções específicas ainda não são conhecidas. Os efeitos mediados por $G\beta\gamma$ provavelmente requerem níveis mais altos de ativação de GPCR do que os efeitos mediados por $G\alpha$.

GPCR, receptor acoplado à proteína G (*G-protein-coupled receptor*).

^aEsta tabela lista apenas as isoformas de maior significância farmacológica. Muitas outras foram identificadas, algumas das quais têm funções no olfato, paladar, transdução visual e outras funções fisiológicas (ver Offermanns, 2003).

Fig. 3.9 Controle bidirecional de uma enzima-alvo como a adenilato ciclase, por G_s e G_i . A heterogeneidade das proteínas G permite que receptores diferentes exerçam efeitos opostos em uma mesma enzima-alvo.



ciclase. A toxina *pertussis* bloqueia especificamente a G_i e a G_o por impedir a dissociação do trîmero da proteína G.

ALVOS DAS PROTEÍNAS G

Os alvos principais das proteínas G, através dos quais os GPCRs controlam diferentes aspectos da função celular (Milligan, 1995; Nahorski, 2006; Tabela 3.4), são:

- *adenilil ciclase*, uma enzima responsável pela formação de AMPc
- *fosfolipase C*, uma enzima responsável pela formação de fosfato de inositol e diacilglicerol (DAG)
- *canais iônicos*, particularmente os canais de cálcio e de potássio
- *Rho A/Rho quinase*, um sistema que controla a atividade das muitas vias de sinalização que controlam o crescimento e a proliferação celular, a contração da musculatura lisa etc.
- *Proteína quinase ativada por mitógenos* (MAP quinase), um sistema que controla muitas funções celulares, incluindo a divisão celular.

Sistema adenilil ciclase/AMPc

A descoberta por Sutherland e seus colaboradores do papel do AMPc (3',5'-adenosina-monofosfato cíclico) como um mediador intracelular derrubou com um só golpe as barreiras que existiam entre a bioquímica e a farmacologia, e introduziu o conceito de segundos mensageiros na transdução do sinal. O AMPc é um nucleotídeo sintetizado no interior da célula a partir do ATP, pela ação de uma enzima ligada à membrana, a adenilil ciclase. Ele é produzido continuamente e inativado por hidrólise a 5'-AMP, através da ação de uma família de enzimas conhecidas como fosfodiesterases (PDEs, do inglês, *phosphodiesterases*). Muitos fármacos, hormônios e neurotransmissores diferentes agem nos GPCRs e produzem seus efeitos aumentando ou diminuindo a atividade catalítica da adenilil ciclase, e assim elevando ou diminuindo a concentração de AMPc dentro da célula. Existem nove isoformas moleculares da enzima, algumas das quais respondem seletivamente à G_{α_s} ou G_{α_i} (Simonds, 1999).

O AMP cíclico regula muitos aspectos da função celular, incluindo, por exemplo, enzimas envolvidas no metabolismo energético, divisão e diferenciação celulares, transporte de íons, canais iônicos e as proteínas contráteis no músculo liso. Esses efeitos variados são, no entanto, todos efetuados por um mecanismo em comum, ou seja, a ativação de *proteína quinases* pelo AMPc. As proteínas quinases regulam a função de muitas proteínas celulares diferentes pelo controle da fosforilação proteica (p. 39). A Figura 3.10 mostra como a produção aumentada de AMPc em resposta à ativação do β -adrenoceptor afeta as enzimas envolvidas no metabolismo do glicogênio e da gordura no fígado e nas células adiposas e musculares. O resultado é uma resposta coordenada, na qual a energia armazenada em forma de glicogênio e gordura se torna disponível em forma de glicose para suprir a contração muscular.

Outros exemplos de regulação pelas proteínas quinases dependentes de AMPc incluem a atividade aumentada de

canais de cálcio ativados por voltagem nas células do músculo cardíaco (Cap. 21). A fosforilação desses canais aumenta a quantidade de Ca^{2+} que entra na célula durante o potencial de ação, e aumenta, por conseguinte, a força da contração do coração.

No músculo liso, a proteína quinase dependente de AMPc fosforila (e assim inativa) outra enzima, a *quinase da miosina de cadeia leve*, que é necessária para a contração. Isso explica o relaxamento do músculo liso produzido por muitos fármacos que aumentam a produção de AMPc no músculo liso (Cap. 4).

Como mencionado anteriormente, os receptores ligados à G_i , mais do que à G_s , inibem a adenilil ciclase, e assim reduzem a formação de AMPc. Os exemplos incluem certos tipos de mAChR (p. ex., o receptor M_2 do músculo cardíaco; Cap. 13), α_2 -adrenoceptores no músculo liso (Cap. 14) e os receptores opioides (Cap. 41). A adenilil ciclase pode ser ativada diretamente por certos agentes, incluindo a *forskolina* e íons fluoreto, agentes que são usados experimentalmente para estudar o papel do sistema AMPc.

O AMP cíclico é hidrolisado dentro das células pelas *fosfodiesterases* (PDEs), uma importante e ubíqua família de enzimas (ver Beavo, 1995, para revisão). Existem 11 subtipos de PDE, dos quais alguns (p. ex., PDE₃ e PDE₄) são seletivos para AMPc, enquanto outros (p. ex., PDE₅) são seletivos para GMPc. A maior parte deles é moderadamente inibida por fármacos como as metilxantinas (p. ex., *teofilina* e *caféina*; Caps. 27 e 47). O *rolipram* (usado no tratamento da asma, Cap. 27) é seletivo para PDE₄ expressa nas células inflamatórias; *milrinona* (usada no tratamento da insuficiência cardíaca, Cap. 21) é seletiva para PDE₃, a qual é expressa no músculo cardíaco; a *sildenafil* (mais conhecida como *Viagra*®, Cap. 34) é seletiva para PDE₅, e consequentemente reforça os efeitos vasodilatadores do óxido nítrico (NO) e de fármacos que liberam NO, cujos efeitos são mediados pelo GMPc (Cap. 20). A similaridade entre algumas ações desses fármacos com as das aminas simpatomiméticas (Cap. 14) provavelmente reflete sua propriedade comum que é a de aumentar a concentração intracelular de AMPc. Estão em desenvolvimento inibidores seletivos das várias PDEs, principalmente para o tratamento de doenças cardiovasculares e respiratórias.

O sistema fosfolipase C/fosfato de inositol

O sistema *fosfoinositídeo*, um importante sistema intracelular de segundos mensageiros, foi descoberto na década de 1950 por Hokin e Hokin, que estavam interessados principalmente no mecanismo de secreção de sais pelas glândulas nasais das aves marinhas. Eles constataram que a secreção era acompanhada de um aumento da renovação de uma classe menor de fosfolípidos de membrana, conhecidos como fosfoinositídeos (coletivamente designados por PIs; Fig. 3.11). Posteriormente, Michell e Berridge descobriram que muitos hormônios que produzem aumento na concentração intracelular de Ca^{2+} livre (incluindo, por exemplo, agonistas muscarínicos e agonistas de α -adrenoceptores que agem no músculo liso e nas glândulas salivares, e a *vasopressina*, que atua sobre as células hepáticas) também aumentam a renovação de PI. Posteriormente, foi descoberto que um membro em particular da

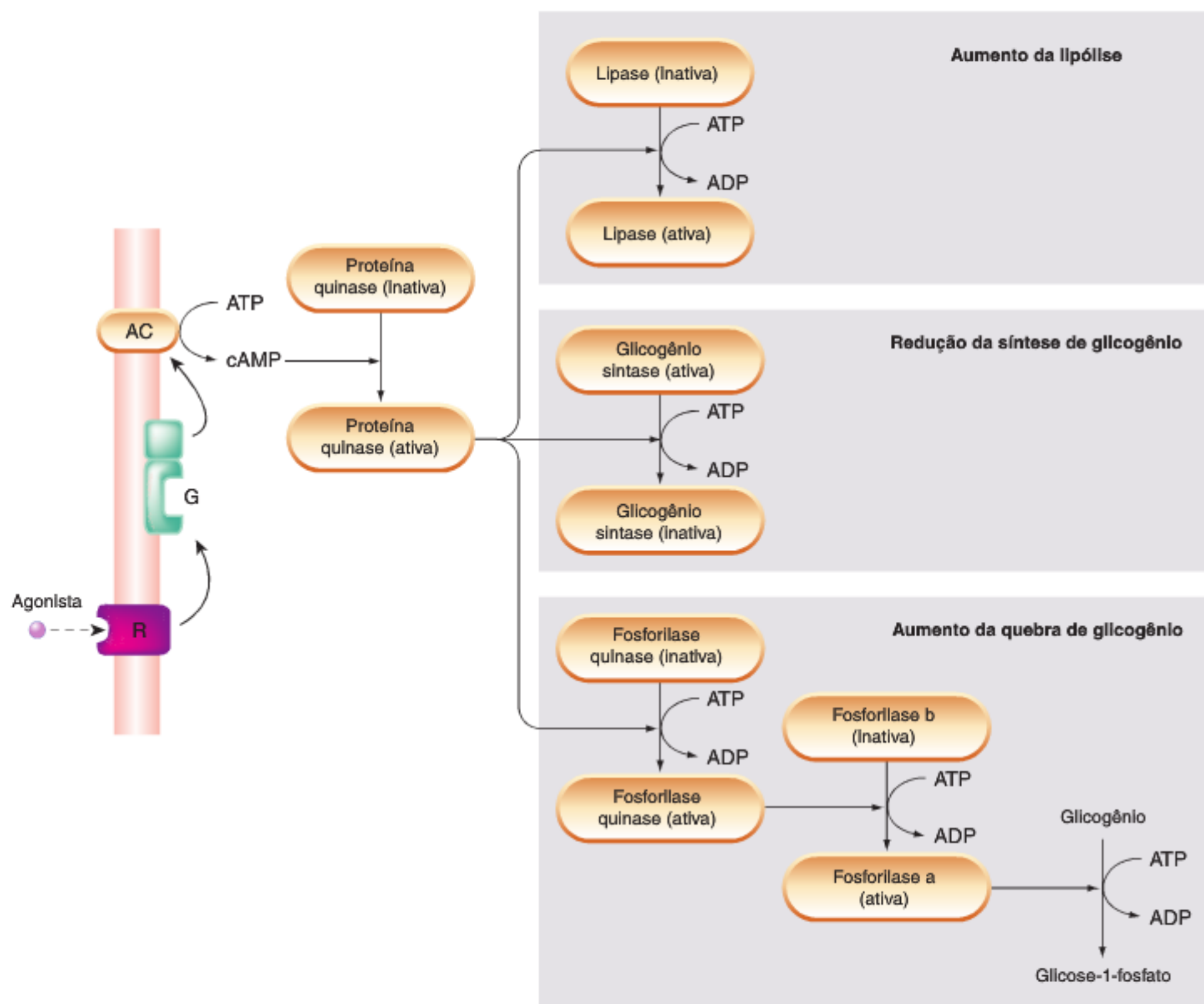


Fig. 3.10 Regulação do metabolismo energético pelo AMPc. AC, adenilil ciclase.

família PI, chamado fosfatidilinositol, (4,5) bisfosfato (PIP_2), que possui grupos adicionais de fosfato ligados ao anel inositol, desempenha um papel-chave. O PIP_2 é o substrato de uma enzima ligada à membrana, fosfolipase $\text{C}\beta$ ($\text{PLC}\beta$), que efetua sua clivagem em *diacilglicerol* (DAG) e *inositol (1,4,5) trifosfato* (IP_3 ; Fig. 3.12), os quais atuam como segundos mensageiros, conforme discutido mais adiante. A ativação da $\text{PLC}\beta$ por vários agonistas é mediada através de uma proteína G (G_q , Tabela 3.4). Após a clivagem do PIP_2 , o *status quo* é restabelecido, como mostra a Figura 3.12, sendo o DAG fosforilado para formar ácido fosfatídico (PA), enquanto o IP_3 é desfosforilado e, a seguir, reacoplado ao PA, para formar PIP_2 mais uma vez.¹¹⁸ O lítio, um agente usado em psiquiatria (Cap. 46), bloqueia essa via de reciclagem (Fig. 3.12).

Fosfatos de inositol e cálcio intracelular

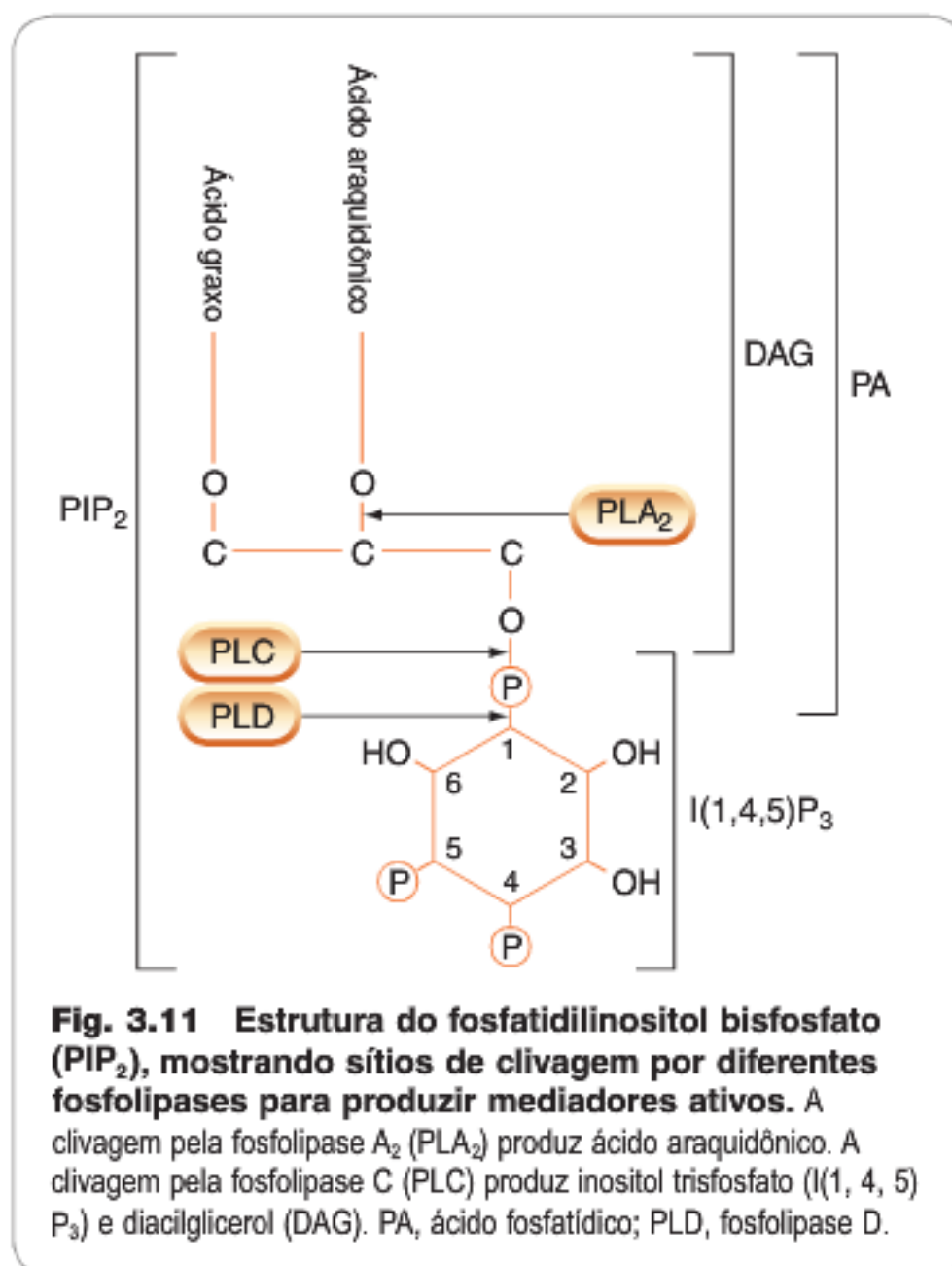
O inositol (1,4,5) trifosfato (IP_3) é um mediador hidrossolúvel que é liberado no citosol e age em um receptor específico — o receptor IP_3 — que é um canal de cálcio controlado por ligante presente na membrana do retículo endoplasmático. A função principal do IP_3 , descrita em mais detalhes no Capítulo 4, é controlar a liberação de Ca^{2+} das reservas intracelu-

lares. Como muitos efeitos de fármacos e hormônios envolvem o Ca^{2+} intracelular, essa via é particularmente importante. O IP_3 é convertido dentro da célula para o (1,3,4,5) tetrafosfato, IP_4 , por uma quinase específica. A função exata do IP_4 ainda é incerta, mas evidências recentes sugerem que ele e os fosfatos de inositol atuam na sinalização do controle da expressão gênica.

Diacilglicerol e proteína quinase C

O diacilglicerol é produzido, assim como o IP_3 , sempre que ocorre a hidrólise de PI induzida por receptores. O principal efeito do DAG é ativar uma proteína quinase ligada à membrana, *proteína quinase C* (PKC), que catalisa a fosforilação de várias proteínas intracelulares (Nishizuka, 1988; Walaas & Greengard, 1991). O DAG, diferentemente dos fosfatos de inositol, é altamente lipofílico e se mantém na membrana. Liga-se a um sítio específico na molécula da PKC, que migra do citosol para a membrana da célula na presença de DAG, tornando-se então ativada. Existem 10 diferentes subtipos de PKC em mamíferos, que têm distribuições celulares distintas e fosforilam diferentes proteínas. A maior parte é ativada por DAG e por níveis intracelulares elevados de Ca^{2+} , ambos produzidos pela ativação de GPCRs. As PKCs são ativadas também por ésteres de forbol (compostos altamente irritantes produzidos por certas plantas, que promovem a formação de

¹¹⁸ Abreviações alternativas para estes mediadores são PtdIns (PI), PtdIns (4,5)-P_2 (PIP_2), Ins (1,4,5)-P_3 (IP_3) e Ins (1,2,4,5)-P_4 (IP_4).



tumores) que têm sido extremamente úteis no estudo das funções da PKC. Um dos subtipos é ativado pelo mediador lipídico, ácido araquidônico (Cap. 17), produzido pela ação da fosfolipase A₂ sobre os fosfolipídeos da membrana, de modo que pode ocorrer também a ativação da PKC por agonistas que ativam aquela enzima. As várias isoformas da PKC, como as tirosinas quinases, discutidas adiante (p. 37), agem em muitas proteínas funcionais diferentes, como canais iônicos, receptores, enzimas (incluindo outras quinases) fatores de transcrição e proteínas do citoesqueleto. As quinases, em geral, exercem uma função central na transdução de sinal e regulam muitos aspectos diferentes da função celular. A conexão DAG-PKC fornece um mecanismo pelo qual os GPCRs podem mobilizar esse exército de agentes controladores.

Canais iônicos como alvos das proteínas G

Os receptores acoplados à proteína G podem controlar a função de canais iônicos diretamente por mecanismos que não envolvem segundos mensageiros como AMPc ou fosfatos de inositol. A interação direta da proteína G-canal foi demonstrada pela primeira vez no músculo cardíaco, mas parece que pode ser um mecanismo geral de controle dos canais de K⁺ e Ca²⁺ (Wickham & Clapham, 1995). No músculo cardíaco, por exemplo, os mAChRs sabidamente aumentam a permeabilidade ao K⁺ (hiperpolarizando assim as células e inibindo a atividade elétrica; Cap. 21). Mecanismos semelhantes operam nos neurônios, onde muitos fármacos inibidores, como os analgésicos opioides, reduzem a excitabilidade abrindo os canais de K⁺ e inibindo os de Ca²⁺ (Cap. 41). Essas ações são produzidas por interações diretas entre a subunidade βγ da G₀ e o canal, sem o envolvimento de segundos mensageiros.

Sistema Rho/Rho quinase

▼ Esta via de transdução de sinal recém-descoberta (Bishop & Hall, 2000) é ativada por certos GPCRs (e também por mecanismos não GPCR), que se acoplam a proteínas G do tipo G_{12/13}. A

Efeitos controlados por proteínas G



Duas vias-chave são controladas por receptores através de proteínas G. Ambas podem ser ativadas ou inibidas por ligantes farmacológicos, dependendo da natureza do receptor e da proteína G.

- **Adenilil ciclase/AMPc:**
 - a adenilil ciclase catalisa a formação do mensageiro intracelular AMPc
 - o AMPc ativa várias proteínas quinases que controlam a função celular de muitas maneiras diferentes, por meio de fosforilação de várias enzimas, transportadores e outras proteínas.
- **Fosfolipase C/trisfosfato de inositol (IP₃)/diacilglicerol (DAG):**
 - a fosfolipase C catalisa a formação de dois mensageiros intracelulares, IP₃ e DAG, a partir de fosfolipídeos de membrana
 - o IP₃ atua aumentando o Ca²⁺ citosólico livre, pela liberação de Ca²⁺ de compartimentos intracelulares
 - o aumento do Ca²⁺ livre inicia vários eventos, incluindo contração, secreção, ativação de enzimas e hiperpolarização de membranas
 - o DAG ativa a proteína quinase C, que controla muitas funções celulares através da fosforilação de várias proteínas.

As proteínas G ligadas a receptores controlam também:

- fosfolipase A₂ (e, portanto, a formação de ácido araquidônico e eicosanóides)
- canais iônicos (p. ex., canais de potássio e cálcio, afetando assim a excitabilidade da membrana, liberação de transmissores, contratilidade etc.)

subunidade α livre da proteína G interage com o fator de troca do nucleotídeo guanosina, que facilita a permuta GDP-GTP em outra GTPase, Rho. A Rho-GDP, que é a forma de repouso, é inativa, mas quando a permuta GDP-GTP acontece, a Rho é ativada, e por sua vez ativa a Rho quinase. A Rho quinase fosforila muitos substratos proteicos e controla uma ampla variedade de funções celulares, incluindo a contração e a proliferação do músculo liso, a angiogênese e a remodelação sináptica. Por aumentar a vasoconstrição da artéria pulmonar induzida por hipóxia, a ativação da Rho quinase é considerada importante na patogênese da hipertensão pulmonar (Cap. 21). Inibidores específicos da Rho quinase (p. ex., *fasudil*) estão em desenvolvimento para uma grande gama de indicações clínicas — uma área para se observar.

O sistema MAP-quinase

▼ Essa via de transdução de sinal (ver a seguir e a Fig. 3.15) é ativada não somente por diferentes citocinas e fatores de crescimento atuando nos receptores associados a quinases (p. 37), mas também por ligantes GPCR. Ela controla muitos processos envolvidos na divisão celular, apoptose e regeneração tecidual.

As principais funções postuladas dos GPCRs no controle de enzimas e canais iônicos são resumidas na Figura 3.13.

DESENSIBILIZAÇÃO

▼ Como descrito no Capítulo 2, a dessensibilização é uma característica de todos os GPCRs, e os mecanismos subjacentes foram extensamente estudados. Dois processos principais estão envolvidos (Koenig & Edwardson, 1997; Ferguson, 2001; Kelly *et al.*, 2008):

- fosforilação do receptor
- internalização do receptor (endocitose).

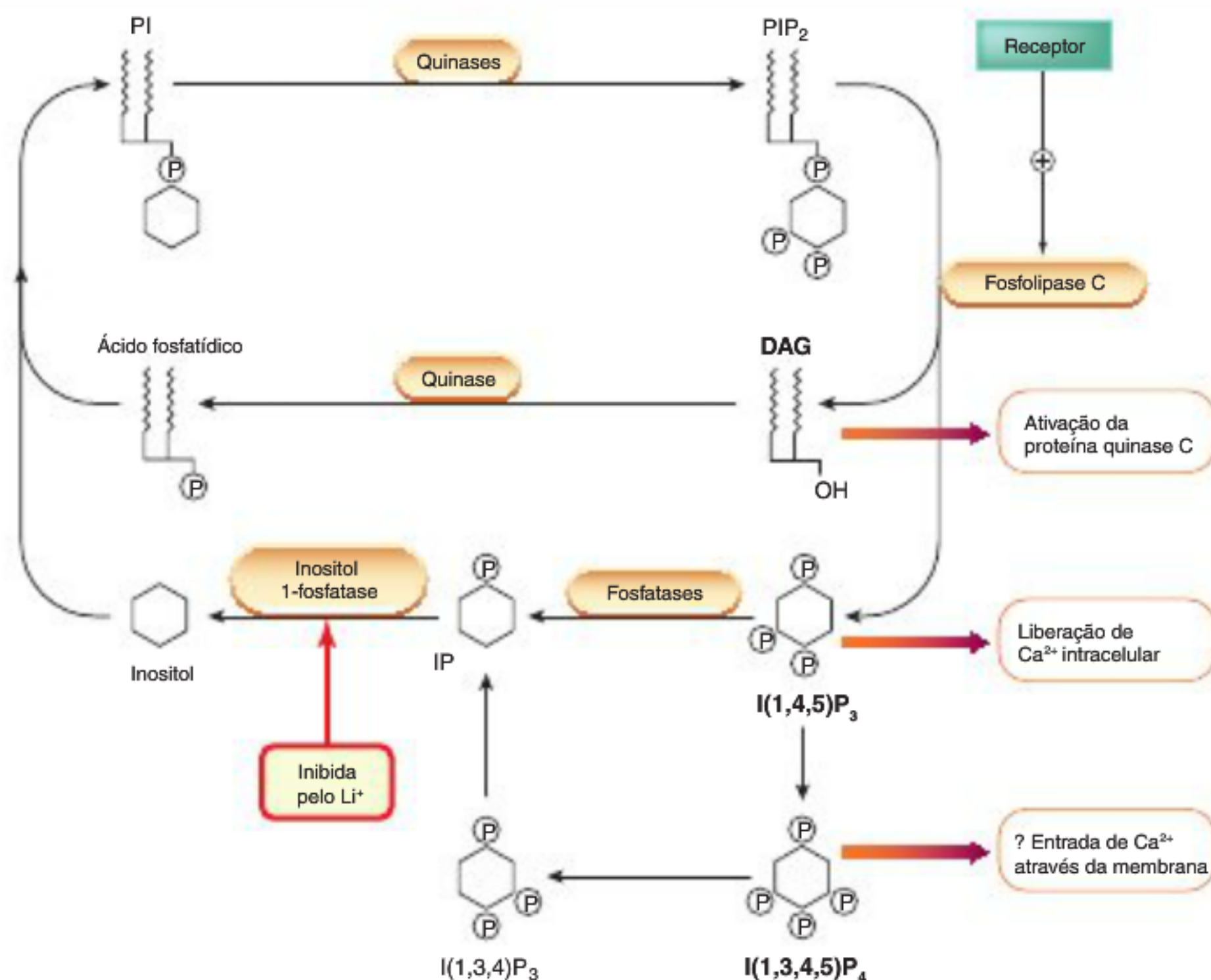


Fig. 3.12 O ciclo do fosfatidilinositol (PI). A ativação da fosfolipase C mediada por receptor resulta na clivagem do fosfatidilinositol bisfosfato (PIP₂), formando diacilglicerol (DAG) (que ativa a proteína quinase C) e inositol trisfosfato (IP₃) (que libera Ca²⁺ intracelular). Não se sabe ao certo a função do inositol tetrafosfato (IP₄), que é formado a partir do IP₃ e de outros fosfatos de inositol, mas ele pode facilitar a entrada de Ca²⁺ através da membrana plasmática. O IP₃ é inativado por desfosforilação em inositol. O DAG é convertido em ácido fosfatídico, e esses dois produtos são usados para regenerar o PI e o PIP₂.

A sequência dos GPCRs inclui certos resíduos (serina e treonina), principalmente na cauda citoplasmática C-terminal, que pode ser fosforilada por quinases como a proteína quinase A (PKA), PKC e GPCR-quinases (GRKs) específicas ligadas à membrana.

A fosforilação efetuada pela PKA e PKC, que são ativadas por muitos GPCRs, geralmente resulta em bloqueio do acoplamento entre o receptor ativado e a proteína G, com consequente redução do efeito agonista. Essas quinases não são muito seletivas, de modo que outros receptores, além daqueles para o agonista dessensibilizante, também são afetados. Esse efeito, através do qual um agonista pode dessensibilizar outros receptores, é conhecido como *dessensibilização heteróloga* e em geral é pouco intenso e de curta duração (Fig. 3.14).

A fosforilação pelas GRKs (Fig. 3.14) é específica em maior ou menor grau para determinados receptores, e afeta principalmente receptores em seu estado ativado (*i. e.*, com agonista ligado), resultando em *dessensibilização homóloga*. Os resíduos que as GRKs fosforilam são diferentes daqueles que são alvos de outras quinases, e o receptor fosforilado serve como um sítio de ligação para β -arrestinas, que são proteínas intracelulares que bloqueiam a interação com as proteínas G e também direcionam o receptor para endocitose, produzindo uma dessensibilização mais profunda e de maior duração. A primeira GRK identificada foi a quinase do β -adrenoceptor, BARK; mas várias outras foram descobertas desde então, e esse tipo de dessensibilização parece ocorrer com a maioria dos GPCRs. Além de iniciar a dessensibilização, as GRKs e as arrestinas também estão envolvidas

como intermediárias em várias outras vias de sinalização mediadas por GPCR que são distintas daquelas que envolvem a proteína G (Reiter e Lefkowitz, 2006). Por exemplo, a ligação da β -arrestina aos GPCRs pode recrutar proteínas Src, que por sua vez ativam a *cascata da MAP-quinase*, que tem um papel importante no controle da divisão celular (p. 39).

PROGRESSOS NA BIOLOGIA DO GPCR

▼ Até o início da década de 1990, nós achávamos que sabíamos um pouco sobre a função do GPCR, como descrito anteriormente. Desde então, o quadro se estreitou, e desenvolvimentos recentes (ver revisão por Pierce *et al.*, 2002) necessitaram de uma revisão do modelo básico, cujas implicações para a farmacologia no futuro ainda não estão claras. Aqueles que desejam saber apenas a história básica da função do GPCR podem pular esta seção sem problemas.

Dimerização do GPCR

▼ A visão convencional de que GPCRs existem e funcionam como proteínas monoméricas (em contraste com os canais iônicos, que geralmente formam complexos multiméricos; p. 44) foi abalada pelo trabalho realizado com o receptor GABA_B. Existem dois subtipos desse GPCR, codificados por genes diferentes, e o receptor funcional consiste em um heterodímero dos dois (Cap. 37). Hoje em dia parece que provavelmente a maioria, se não todos os GPCRs, existe como oligômeros (Prinster *et al.*,

Fig. 3.13 Controle dos sistemas efetores celulares pela proteína G e segundos mensageiros. AA, ácido araquidônico; DAG, diacilglicerol; IP₃, inositol trisfosfato. Estão ausentes nesta figura as vias de sinalização nas quais as arrestinas se ligam aos GPCRs (e não proteínas G) para desencadear os eventos seguintes (*downstream*) (ver o texto).

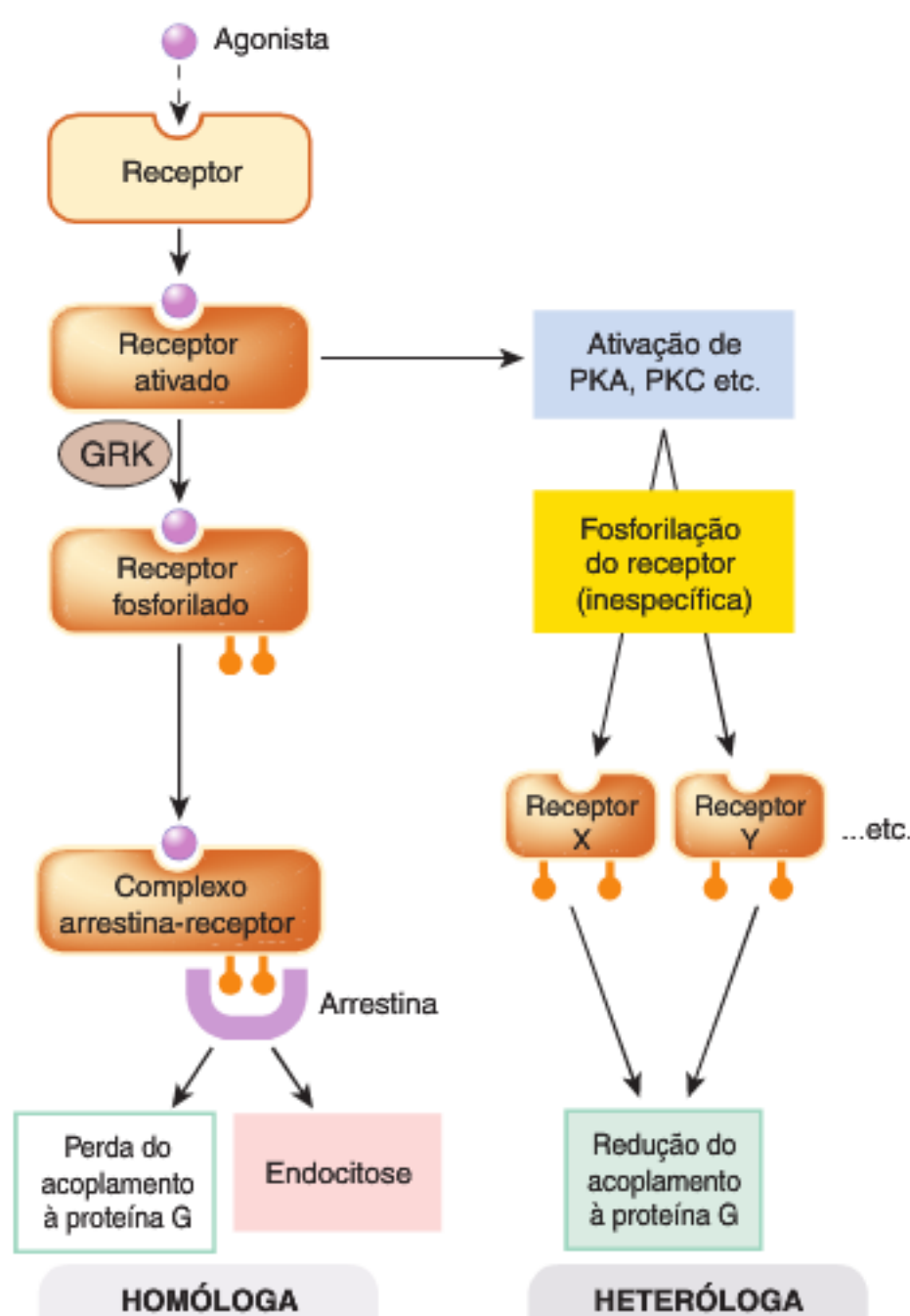
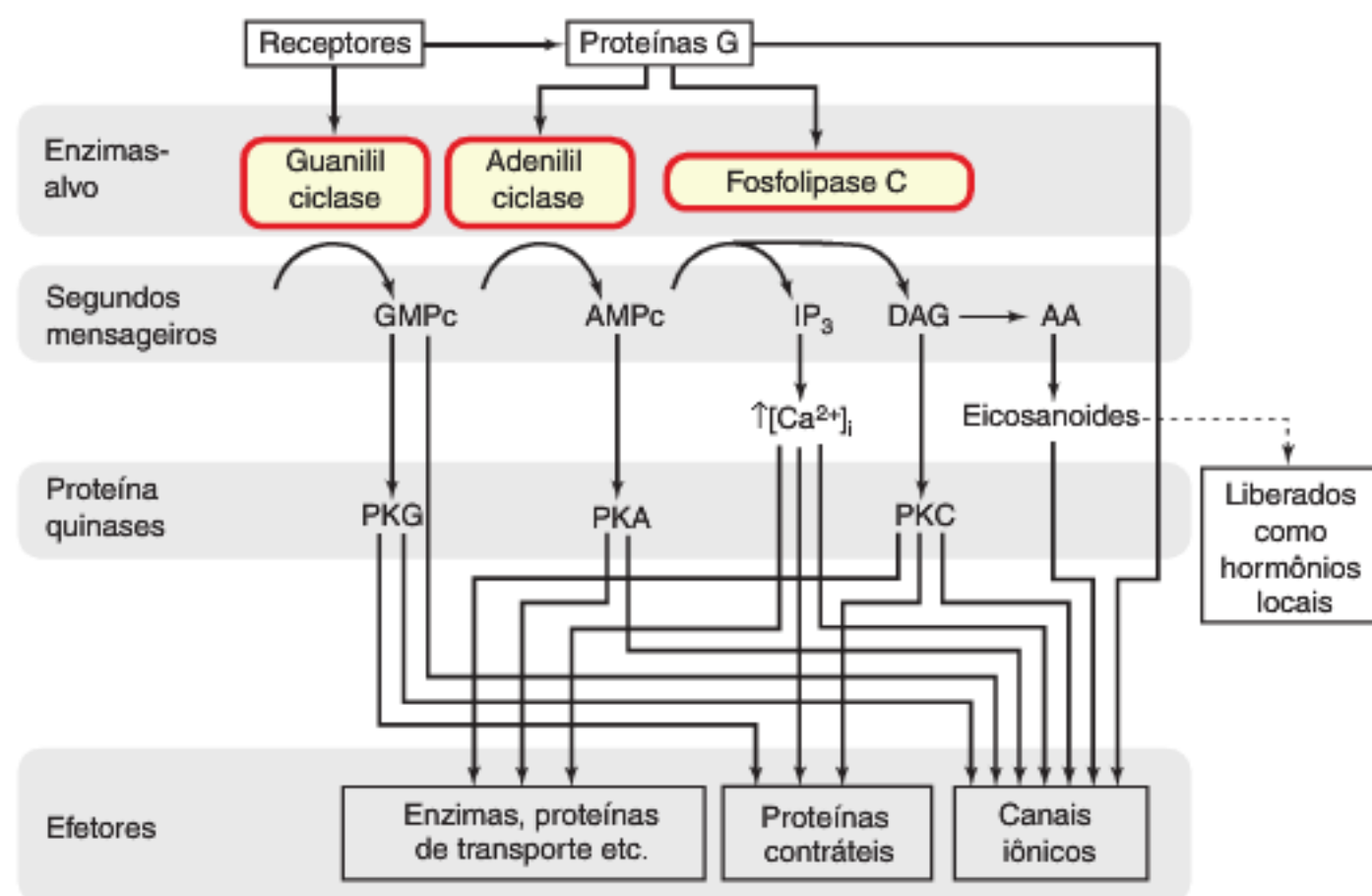


Fig. 3.14 Dessensibilização de receptores acoplados à proteína G (GPCRs). A dessensibilização homóloga (agonista-específica) implica que o receptor ativado seja fosforilado por uma quinase específica (GPCR quinase, GRK). O receptor fosforilado (P-R) em seguida se liga à arrestina, o que causa a perda da sua capacidade de se associar a uma proteína G, e a seguir endocitose, que remove o receptor da membrana. A dessensibilização heteróloga (cruzada) ocorre como consequência da fosforilação de um tipo de receptor, devido à ativação de quinases por outro receptor. PKA e PKC, proteína quinases A e C, respectivamente.

2005). Dentro da família de receptores opioides (Cap. 41), dímeros estáveis e funcionais dos receptores κ e δ , cujas propriedades farmacológicas são distintas daquelas apresentadas por qualquer das moléculas originárias, foram criados em linhagens celulares. Também foi descoberta uma maior diversidade de combinações do GPCR, como, por exemplo, entre receptores de dopamina (D_2) e somatostatina, nos quais ambos os ligantes agem com potência aumentada. Divagando um pouco mais no campo da pesquisa de atribuições funcionais, o receptor de dopamina D_5 pode acoplar-se diretamente a um canal iônico controlado por ligante, o receptor de $GABA_A$, inibindo a função deste último sem a intervenção de nenhuma proteína G (Liu *et al.*, 2000). Essas interações foram estudadas até agora principalmente em linhagens celulares desenvolvidas por engenharia genética, mas elas também ocorrem em células nativas. Complexos diméricos funcionais entre receptores de angiotensina (AT_1) e bradicinina (B_2) ocorrem em plaquetas humanas e mostram maior sensibilidade à angiotensina do que a receptores de AT_1 "puros" (Abdalla *et al.*, 2001). Em mulheres grávidas com hipertensão (toxemia pré-eclâmpica), o número desses dímeros aumenta devido à expressão aumentada de receptores B_2 , resultando — paradoxalmente — em aumento de sensibilidade à ação vasoconstritora da angiotensina. Este é o primeiro exemplo do papel da dimerização em uma doença humana. É muito cedo para dizer que impacto essa versatilidade recém-descoberta dos GPCRs em conectar-se com outros receptores para formar combinações funcionais vai ter na farmacologia convencional e na terapêutica, mas pode ser considerável.

Receptores constitutivamente ativos

▼ Os receptores acoplados à proteína G podem também estar ativos constitutivamente (*i. e.*, espontaneamente) na ausência de qualquer agonista (ver Cap. 2 e revisão por Costa & Cotecchia, 2005). Isso foi demonstrado primeiramente para o β -adrenoceptor (Cap. 14), em que mutações na terceira alça intracelular, ou simplesmente superexpressão do receptor, resultam na ativação constitutiva do mesmo. Existem atualmente muitos exemplos de GPCRs nativos que mostram atividade constitutiva quando expressos *in vitro* (Teitler *et al.*, 2002). O receptor de histamina H_3 também mostra atividade constitutiva *in vivo*, e isso pode ser um fenômeno muito geral. Isso significa que os agonistas inversos, que suprimem essa atividade basal, podem exercer efeitos distintos aos dos agonistas neutros, que bloqueiam os efeitos do agonista sem afetar a atividade basal.

Especificidade do agonista

▼ Pensava-se que a conexão entre um determinado GPCR e uma dada via de transdução de sinal dependesse principalmente da

estrutura do receptor, especialmente na região da terceira alça intracelular, que confere especificidade a uma certa proteína G, a partir da qual o restante da via de transdução de sinal prossegue. Isso significaria que, consoante o modelo de dois estados, discutido no Capítulo 2, todos os agonistas com ação em um receptor em particular estabilizariam o mesmo estado ativado (R^*) e deveriam ativar a mesma via de transdução de sinal, produzindo o mesmo tipo de resposta celular. Atualmente está claro que essa visão é uma supersimplificação. Em muitos casos, por exemplo com agonistas que agem em receptores opioides, ou agonistas inversos no β -adrenoceptor, os efeitos celulares são qualitativamente diferentes com diferentes ligantes, levando a crer na existência de mais de um — provavelmente muitos — estados R^* (às vezes chamado de *tráfego de agonista* ou *agonismo proteiforme*, Kenakin, 2002). Isso apresenta profundas implicações — de fato heréticas a muitos farmacologistas, que estão acostumados a pensar sobre agonistas em termos de sua afinidade e eficácia e nada mais; esses fatos abrirão uma nova dimensão na maneira de entender a eficácia e a especificidade dos fármacos (Kelly *et al.*, 2008).

Proteínas RAMPs e RGS

▼ As proteínas modificadoras da atividade dos receptores (RAMPs, do inglês, *receptor activity-modifying proteins*) constituem uma família de proteínas de membrana que se associam aos GPCRs e alteram suas características funcionais. Foram descobertas em 1998, quando se verificou que o receptor funcionalmente ativo de um neuropeptídeo, o **peptídeo relacionado com o gene da calcitonina** (CGRP) (Cap. 19) consiste em um complexo formado por um GPCR — chamado receptor semelhante ao receptor de calcitonina (CRLR, do inglês, *calcitonin receptor-like receptor*) — que por si não possui atividade, e outra proteína de membrana (RAMP1). Surpreendentemente, o CRLR, quando acoplado a outra RAMP (RAMP2), demonstrou uma farmacologia bem diferente, sendo ativado por outro peptídeo, a **adrenomedulina**. Em outras palavras, a especificidade ao agonista é conferida pela RAMP associada, assim como pelo próprio GPCR. Mais RAMPs surgiram, e até o momento (Parameswaran & Spielman, 2006) todos os exemplos envolvem receptores peptídicos.

Proteínas reguladoras da sinalização de proteínas G (RGS, do inglês, *regulators of G-protein signalling*) (ver revisão por Xie & Palmer, 2007) constituem uma família de aproximadamente 20 proteínas celulares, que possuem uma sequência conservada que se liga especificamente às subunidades $G\alpha$. Elas aumentam consideravelmente a atividade GTPase do complexo GTP- $G\alpha$ ativado, acelerando assim a hidrólise do GTP e inativando o complexo. Elas, portanto, exercem um efeito inibitório sobre a sinalização de proteínas G, mecanismo este que se acredita ter uma função regulatória em diversas situações. As proteínas RAMPs e RGS são dois exemplos em que as interações proteína-proteína influenciam o comportamento farmacológico dos receptores de uma maneira altamente seletiva.

Sinalização independente das proteínas G

▼ Ao usarmos a expressão receptores acoplados à proteína G para descrever a classe de receptores caracterizada por sua estrutura hepta-helicoidal, estamos seguindo dogmas de textos convencionais, mas negligenciando o fato de que as proteínas G não são o único vínculo entre GPCRs e os vários sistemas efetores que eles regulam. O exemplo de conexão direta entre GPCRs e canais iônicos foi mencionado anteriormente. Existem também muitos exemplos nos quais as várias “proteínas adaptadoras” que conectam receptores do tipo tirosina quinase aos seus efetores (ver adiante) podem também interagir com GPCRs (Brzostowski & Kimmel, 2001), fazendo com que os mesmos sistemas efetores sejam regulados por receptores de ambos os tipos. Nesse contexto, o acoplamento das β -arrestinas (ver anteriormente) em vez das proteínas G com o GPCR ativado, ou a fosforilação da região C-terminal do GPCR pelos GRKs, produz um sítio de reconhecimento para moléculas da via de transdução de sinal, de forma análoga ao funcionamento de receptores ligados a quinases (ver a seguir; revisão por Bockaert & Pin, 1999; Delcourt *et al.*, 2007).

Em resumo, o simples dogma que sustenta nosso atual entendimento dos GPCRs, isto é,

um gene GPCR — uma proteína GPCR — um GPCR funcional — uma proteína G — uma resposta

tem mostrado sinais distintos de desgaste. Em particular:

- um gene, através de *splicing* alternativo, edição de RNA etc., pode dar origem a mais de uma proteína de receptor
- uma proteína GPCR pode associar-se a outras, ou a outras proteínas como as RAMPs, e dar origem a mais de um tipo de receptor funcional
- diferentes agonistas podem afetar o receptor de diferentes maneiras e produzir respostas qualitativamente diferentes
- a via de transdução de sinal não requer impreterivelmente uma proteína G e demonstra interações com receptores ligados à tirosina quinase (ver adiante).

Os receptores acoplados à proteína G são moléculas evidentemente versáteis e aventureiras ao redor das quais gira muito da farmacologia moderna, e ninguém deve imaginar que tenhamos chegado ao fim da história.

TIPO 3: RECEPTORES LIGADOS A QUINASES E RECEPTORES CORRELATOS

Esses receptores de membrana são bastante diferentes dos canais controlados por ligantes e dos GPCRs, tanto em estrutura como em função. Eles medeiam as ações de uma ampla variedade de proteínas mediadoras, incluindo fatores de crescimento e citocinas (Caps. 17, 19), e hormônios como a insulina (Cap. 30) e a leptina (Cap. 31), cujos efeitos são exercidos principalmente em nível de transcrição gênica. A maioria destes receptores é constituída de grandes proteínas que consistem em uma cadeia única de até 1.000 resíduos, com uma única região transmembrana helicoidal, associada a um grande domínio extracelular de ligação ao ligante, e um domínio intracelular de tamanho e funções variados. A estrutura básica é mostrada na Figura 3.3C, porém existem muitas variantes (ver adiante). Mais de 100 receptores desse tipo foram clonados e existem muitas variações estruturais. Para maiores detalhes, veja a revisão por Schenk & Snaar-Jakelska (1999) e Hubbard & Miller (2007). Eles têm um papel importante no controle da divisão, crescimento e diferenciação celulares, assim como na inflamação, reparação tecidual, apoptose e respostas imunológicas, discutidos mais adiante nos Capítulos 5 e 17.

Os principais tipos são os seguintes:

- **Receptores tirosina quinase (RTKs).** Esses receptores têm a estrutura básica mostrada na Figura 3.15A, incorporando uma porção tirosina quinase na região intracelular. Estão incluídos receptores para muitos fatores de crescimento, como o **fator de crescimento epidérmico** e o **fator de crescimento neuronal**, e também o grupo de **receptores Toll-símiles**, que reconhecem lipopolissacarídeos bacterianos e têm importante participação na reação do organismo à infecção (Cap. 17). O receptor de insulina (Cap. 30) também pertence à classe dos RTKs, apesar de possuir uma estrutura dimérica mais complexa.
- **Serina/treonina quinases.** Essa pequena classe é similar aos RTKs em estrutura, porém fosforila resíduos de serina e/ou treonina em vez de tirosina. O principal exemplo é o receptor para o **fator de crescimento transformador** (TGF, do inglês, *transforming growth factor*).
- **Receptores de citocinas.** Esses receptores (Fig. 3.15B) carecem de atividade enzimática intrínseca. Quando ocupados eles se associam a, e ativam, uma tirosina quinase citosólica, como a Jak (a quinase Janus) ou outras quinases. Os ligantes para esses receptores incluem citocinas como **interferonas** e **fatores**

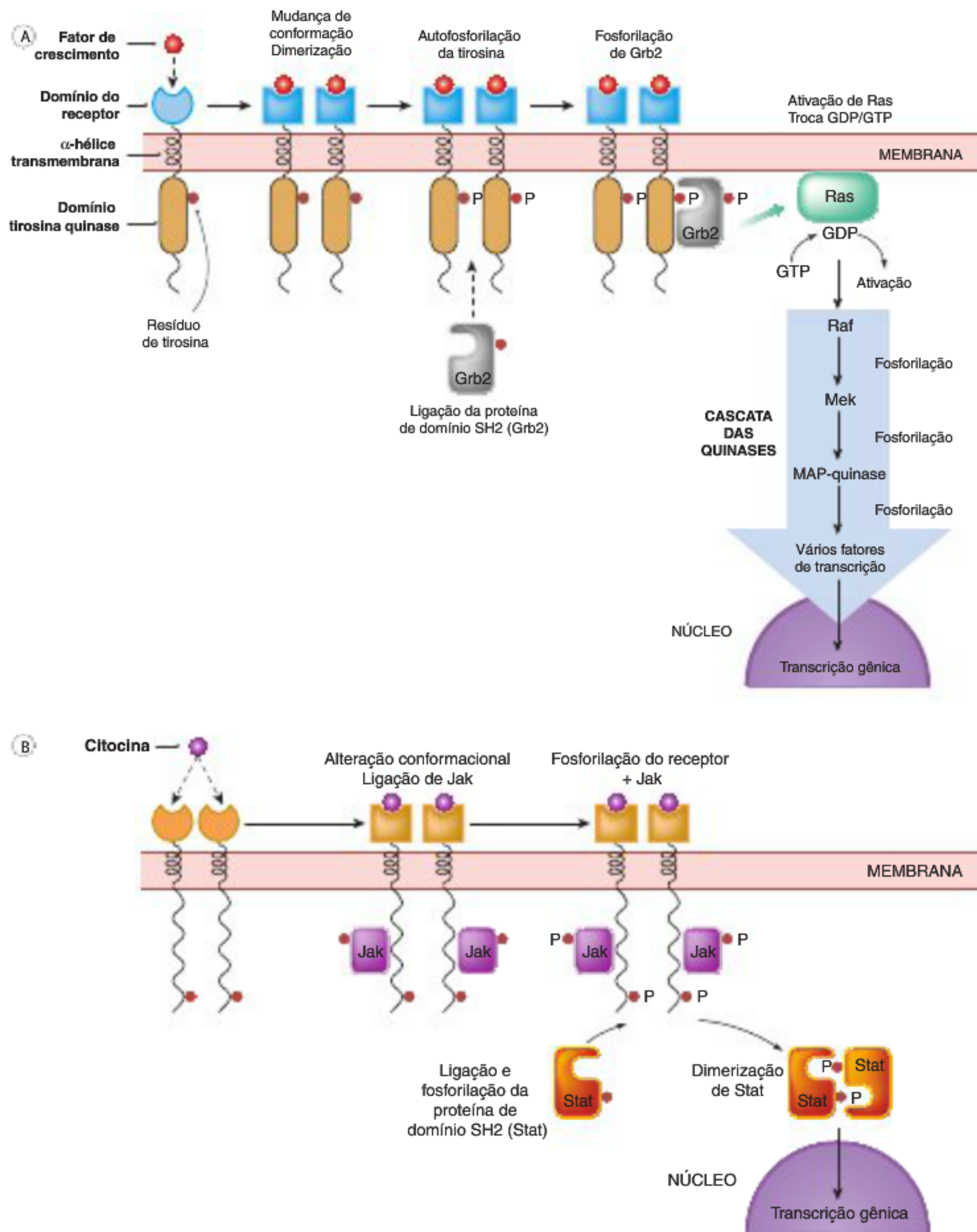


Fig. 3.15 Mecanismos de transdução de receptores acoplados a quinases. A primeira etapa que ocorre após a ligação do agonista é a dimerização, que leva à autofosforilação do domínio intracelular de cada receptor. Proteínas com domínio SH2 então ligam-se ao receptor fosforilado, e são, elas próprias, também fosforiladas. Duas vias bem caracterizadas são mostradas: **[A]** A via do fator de crescimento (Ras/Raf/proteína ativada por mitógeno [MAP] quinase) (Cap. 5); **[B]** A via das citocinas (Jak/Stat) (ver também Cap. 17). Várias outras vias existem, e essas cascatas de fosforilação interagem com componentes dos sistemas de proteínas G.

Receptores ligados a quinases



- Receptores para diversos fatores de crescimento incorporam a tirosina quinase em seu domínio intracelular.
- Receptores de citocinas possuem um domínio intracelular que liga e ativa quinases citosólicas quando o receptor é ocupado.
- Todos os receptores compartilham uma arquitetura comum, que consiste em um grande domínio extracelular de ligação ao ligante, conectado ao domínio intracelular através de uma única hélice transmembrana.
- A transdução de sinais geralmente envolve a dimerização de receptores, seguida de autofosforilação de resíduos de tirosina. Os resíduos de fosfotirosina atuam como aceptores dos domínios SH2 de várias proteínas intracelulares, permitindo dessa maneira o controle de muitas funções celulares.
- Estão envolvidos principalmente em eventos que controlam o crescimento e a diferenciação celulares, e atuam indiretamente por regulação da transcrição gênica.
- Duas vias importantes são:
 - A via Ras/Raf/proteína ativada por mitógenos (MAP) quinase, que é importante na divisão, crescimento e diferenciação celulares.
 - A via Jak/Stat, ativada por muitas citocinas, a qual controla a síntese e a liberação de muitos mediadores inflamatórios.
- Alguns poucos receptores de hormônios (p. ex., fator natriurético atrial) possuem uma arquitetura similar e estão ligados à guanilil ciclase.

estimulantes de colônia envolvidos nas respostas imunológicas.

MECANISMOS DA FOSFORILAÇÃO PROTEICA E DA CASCATA DAS QUINASES

Um dos mais importantes princípios que surgiram nos últimos 10-20 anos (Cohen, 2002) é o de que a fosforilação de proteínas é um mecanismo-chave para controlar a função de proteínas (p. ex., enzimas, canais iônicos, receptores, proteínas de transporte) envolvidas na regulação de processos celulares. Fosforilação e desfosforilação são realizadas por *quinases* e *fosfatases*, respectivamente — enzimas das quais algumas centenas de subtipos estão representadas no genoma humano — que por sua vez estão elas mesmas sujeitas à regulação, dependendo de seu estado de fosforilação. Muitos esforços estão sendo feitos atualmente para mapear as complexas interações entre as moléculas sinalizadoras envolvidas em efeitos de fármacos e em processos fisiopatológicos como oncogênese, neurodegeneração, inflamação e muitos outros. Podemos aqui apresentar apenas alguns poucos aspectos farmacologicamente relevantes daquilo que se tornou um tema de enormes proporções.

Em muitos casos, a ligação do ligante ao receptor leva à dimerização. A associação dos dois domínios de quinase intracelulares permite que ocorra uma autofosforilação mútua de resíduos de tirosina intracelulares. Os resíduos de tirosina fosforilados servem então como sítios de ancoragem de alta afinidade para outras proteínas intracelulares que constituem o próximo passo na cascata de transdução de sinal. Um importante grupo de tais proteínas “adaptadoras”

é conhecido como *proteínas de domínio SH2* (referindo-se à homologia Src, pois esse domínio foi identificado pela primeira vez no produto do oncogene Src). Essas proteínas possuem uma sequência altamente conservada de cerca de 100 aminoácidos, formando um sítio de reconhecimento para os resíduos de fosfotirosina do receptor. Proteínas de domínio SH2 individuais, muitas das quais já são conhecidas, ligam-se seletivamente a determinados receptores, de modo que o padrão de eventos desencadeados por fatores de crescimento particulares é altamente específico. O mecanismo é resumido na Figura 3.15.

O que ocorre quando a proteína de domínio SH2 se liga ao receptor fosforilado varia enormemente de acordo com o receptor que está envolvido; muitas proteínas de domínio SH2 são enzimas, como proteína quinases ou fosfolipases. Alguns fatores de crescimento ativam um subgrupo específico de fosfolipase C (PLC γ) e, desse modo, causam quebra de fosfolípidos, formação de IP $_3$ e liberação de Ca $^{2+}$ (ver anteriormente). Outras proteínas contendo domínio SH2 realizam o acoplamento de proteínas contendo fosfotirosinas com várias outras proteínas funcionais, inclusive muitas que estão envolvidas no controle da divisão e diferenciação celulares. O resultado final é ativar ou inibir, via fosforilação, diversos fatores de transcrição que migram para o núcleo e suprimem ou induzem a expressão de determinados genes. Para mais detalhes, veja Pawson (2002). O fator nuclear kappa B (NF κ B) é um fator de transcrição que tem um papel-chave nas respostas inflamatórias (Cap. 17; Karin *et al.*, 2004). Ele está normalmente presente no citoplasma, complexado com um inibidor (I κ B). A fosforilação do I κ B ocorre quando uma quinase específica (IKK) é ativada em resposta a várias citocinas inflamatórias e agonistas de GPCR. Isso resulta na dissociação do complexo I κ B-NF κ B, e na migração deste último para o núcleo, onde ele ativa uma grande variedade de genes pró-inflamatórios.

▼ Duas vias bem definidas de transdução de sinal estão resumidas na Figura 3.15. A via Ras/Raf (Fig. 3.15A) medeia o efeito de muitos fatores de crescimento e mitógenos. Ras, que é um produto proto-oncogene, funciona como uma proteína G e transmite o sinal (através da permuta GDP/GTP) a partir da proteína de domínio SH2, Grb, que é fosforilada pela RTK. A ativação de Ras por sua vez ativa Raf, que é a primeira de uma sequência de três serina/treonina quinases, em que cada uma fosforila, e ativa a próxima da sequência. A última delas, a quinase da proteína ativada por mitógeno (MAP, do inglês, *mitogen-activated protein*), (que também é ativada pelos GPCRs, ver anteriormente), fosforila um ou mais fatores de transcrição que iniciam a expressão gênica, resultando em diversos tipos de resposta celular, incluindo a divisão celular. Essa cascata da MAP quinase de três etapas faz parte de muitas vias sinalizadoras intracelulares envolvidas em uma ampla gama de processos mórbidos, incluindo tumores malignos, inflamação, neurodegeneração, aterosclerose e muitos outros. As quinases formam uma grande família, com diferentes subtipos servindo para funções específicas. Acredita-se que elas representem um alvo importante para futuros agentes terapêuticos. Muitos cânceres estão associados a mutações nos genes que codificam proteínas envolvidas nessa cascata, levando à ativação da mesma na ausência do sinal do fator de transcrição (Caps. 5 e 55). Para mais detalhes, veja as revisões de Marshall (1996), Schenk & Snaar-Jakelska (1999) e Avruch (2007).

Uma segunda via, a via Jak/Stat (Fig. 3.15B), está envolvida nas respostas a muitas citocinas. Ocorre a dimerização desses receptores quando a citocina se liga, e isso atrai uma unidade tirosina quinase citosólica (Jak) para se associar a e então fosforilar o dímero do receptor. As Jaks pertencem a uma família de proteínas, da qual diferentes membros possuem especificidade para diferentes receptores de citocinas. Entre os alvos para a fosforilação pela Jak está uma família de fatores de transcrição (Stats). Estes são proteínas de domínio SH2 que se ligam aos grupamentos fosfotirosina no complexo receptor-Jak, sendo elas próprias fosforiladas. A Stat assim ativada migra para o núcleo e ativa a expressão gênica (Ihle, 1995).

Fosforilação de proteínas na transdução de sinais



- Muitos eventos mediados por receptores envolvem a fosforilação de proteínas, que controla as propriedades funcionais e de ligação de proteínas intracelulares.
- A tirosina quinases ligadas a receptores, a tirosina quinases ativadas por nucleotídeos cíclicos e as serina/treonina quinases intracelulares constituem um mecanismo de "cascata de quinases" que leva à amplificação dos eventos mediados por receptores.
- Existem muitas quinases com diferentes especificidades de substrato, proporcionando a especificidade observada nas vias ativadas por diferentes hormônios.
- A dessensibilização de receptores ligados à proteína G ocorre em resultado de fosforilação por quinases específicas de receptores, fazendo com que o receptor se torne não funcional e seja internalizado.
- Existe uma grande família de fosfatases que atuam revertendo os efeitos das quinases.

Outros mecanismos importantes se concentram na *fosfatidilinositol-3-quinase* (PI₃ quinases, Vanhaesebroeck *et al.*, 1997), uma família de enzimas ubíquas que é ativada tanto por GPCRs quanto por RTKs e se liga ao grupamento fosfato presente na posição 3 da PIP₂ para formar a PIP₃. Outras quinases, principalmente a proteína quinase B (PKB, também conhecida como Akt), apresentam sítios de reconhecimento para PIP₃ e são então ativadas, controlando uma grande variedade de funções celulares, incluindo a apoptose, diferenciação, proliferação e tráfego. A PKB também causa a ativação da óxido nítrico sintase no endotélio vascular (Cap. 20).

Trabalhos recentes sobre as vias de transdução de sinal produziram uma desnorteante profusão de detalhes moleculares, frequentemente expressos em um jargão que tende a desencorajar os mais tímidos. Entretanto, a perseverança será recompensada, pois não restam dúvidas de que novos fármacos importantes surgirão, particularmente nas áreas da inflamação, imunologia e câncer, tendo essas proteínas como alvo (Cohen, 2002). Um recente avanço no tratamento da leucemia mieloide crônica foi conseguido com a introdução do primeiro inibidor específico de quinase, o **imatinibe**, um fármaco que inibe uma tirosina quinase específica envolvida na patogênese da doença (Cap. 55).

A forma ligada à membrana da *guanilil ciclase*, a enzima responsável pela formação do segundo mensageiro GMPc em resposta à ligação de peptídeo natriurético (Caps. 19 e 21), lembra a família das tirosinas quinases e é ativada de maneira similar por dimerização, quando se liga ao agonista (Lucas *et al.*, 2000).

A Figura 3.16 ilustra o papel central das proteína quinases nas vias de transdução de sinal, de modo muito simplificado e esquemático. Muitas das, se não todas, proteínas envolvidas, incluindo os receptores e as próprias quinases, são substratos para quinases, de modo que há muitos mecanismos de *feedback* e interações cruzadas entre as várias vias de sinalização. Tendo em vista que existem mais de 500 proteína quinases e um número igualmente alto de receptores e outras moléculas sinalizadoras, a rede de interações pode parecer espantosamente complexa. Dissecar seus detalhes tornou-se um tema principal na biologia celular. Para os farmacologistas, a ideia de uma conexão simples entre receptor e resposta, que guiou o pensamento através do século XX, está, sem dúvida, desmoronando, apesar de ainda faltar algum tempo para que as complexidades das vias sinalizadoras sejam incorporadas, formando um novo modo de pensar sobre a ação dos fármacos.

TIPO 4: RECEPTORES NUCLEARES

O quarto tipo de receptores a ser considerado pertence à família dos *receptores nucleares* (NR). Na década de 1970, estava claro que receptores para hormônios esteroides, tais como estrógenos e glicocorticoides, estavam presentes no citoplasma das células e eram translocados para o núcleo após a ligação com seu ligante esteroide. Descobriu-se também que outros hormônios, como o hormônio tireoidiano T₃ (Cap. 33) e as vitaminas lipossolúveis D e A (ácido retinoico), atuam de maneira similar. A comparação entre os dados do sequenciamento genômico e proteico levou ao reconhecimento de que eram membros de uma família muito maior de proteínas correlatas. A família de receptores nucleares (nome pelo qual ficou conhecida, ou NRs), assim como os receptores para glicocorticoides e para o ácido retinoico, cujos ligantes são bem caracterizados, inclui um grande número (40%) de *receptores órfãos* — receptores que não possuem nenhum ligante bem definido conhecido. O primeiro destes a ser descrito, na década de 1990, foi o RXR, um receptor clonado com base na sua semelhança com o receptor de vitamina A, e que mais tarde se mostrou capaz de ligar o derivado da vitamina A, o ácido 9-*cis*-retinoico. Embora não para todos, ao longo dos anos seguintes identificaram-se os ligantes para muitos NRs ("órfãos adotados", p. ex., RXR), porém o ligante de muitos outros ("verdadeiros órfãos") permanecem não identificados, ou talvez não existam nesse contexto.

Hoje em dia é conveniente tratar a família inteira NR como *fatores de transcrição ativados por ligantes* que transduzem os sinais através de modificações da transcrição gênica. Diferentemente dos receptores descritos nas seções anteriores deste capítulo, os receptores nucleares não estão inseridos em membranas (ainda que, veja a seguir), mas sim presentes na fase solúvel da célula. Alguns, como os receptores para esteroides, tornam-se móveis na presença de seus ligantes e podem translocar-se do citoplasma para o núcleo, enquanto outros, como o RXR, provavelmente residem de preferência dentro do compartimento nuclear. Alguns NRs, enquanto não estão ligados, atuam na repressão constitutiva de alguns genes (p. ex., RXR).

No homem, existe pelo menos 48 genes NR (embora apenas aproximadamente metade codifique receptores associados a ligantes), porém mais proteínas NR devem surgir através de eventos de *splicing* alternativos. Enquanto isso representa somente uma pequena porção de todos os receptores (menos de 10% do número total de GPCRs), os NRs são alvos muito importantes de fármacos, sendo responsáveis pelos efeitos biológicos de aproximadamente 10% de todos os fármacos de prescrição. Eles podem reconhecer um grupo extraordinariamente diversificado de substâncias (a maioria são moléculas hidrofóbicas), que podem exibir atividade total ou parcial como agonistas, antagonistas ou de agonistas inversos. Alguns NRs estão envolvidos predominantemente na sinalização endócrina, porém muitos atuam como sensores de lipídeos e são vínculos cruciais entre nossos *status* dietético e metabólico e a expressão de genes que regulam o metabolismo e a disposição de lipídeos. Eles também regulam a expressão de muitas enzimas do metabolismo de fármacos e transportadores. Muitas doenças estão associadas ao mau funcionamento do sistema NR, entre elas inflamação, câncer, diabetes, doenças cardiovasculares, obesidade e distúrbios na reprodução (Murphy & Holder, 2000; Kersten *et al.*, 2000).

ESTRUTURA DOS RECEPTORES NUCLEARES

▼ Todos os NRs são proteínas monoméricas que compartilham características estruturais similares, compreendendo quatro módulos (ver Fig. 3.17 e Bourguet *et al.*, 2000, para mais detalhes). O *domínio N-terminal* é o que apresenta maior heterogeneidade. Ele abriga o sítio AF1 (função de ativação 1) que se liga de maneira ligante-independente a outros fatores de transcrição específicos da célula e modifica a ligação ou a atividade do próprio receptor. O *splicing* alternativo dos genes pode dar origem a diversas isoformas do receptor, cada uma com regiões N-terminais ligeiramente diferentes. O *domínio central* do receptor é altamente con-

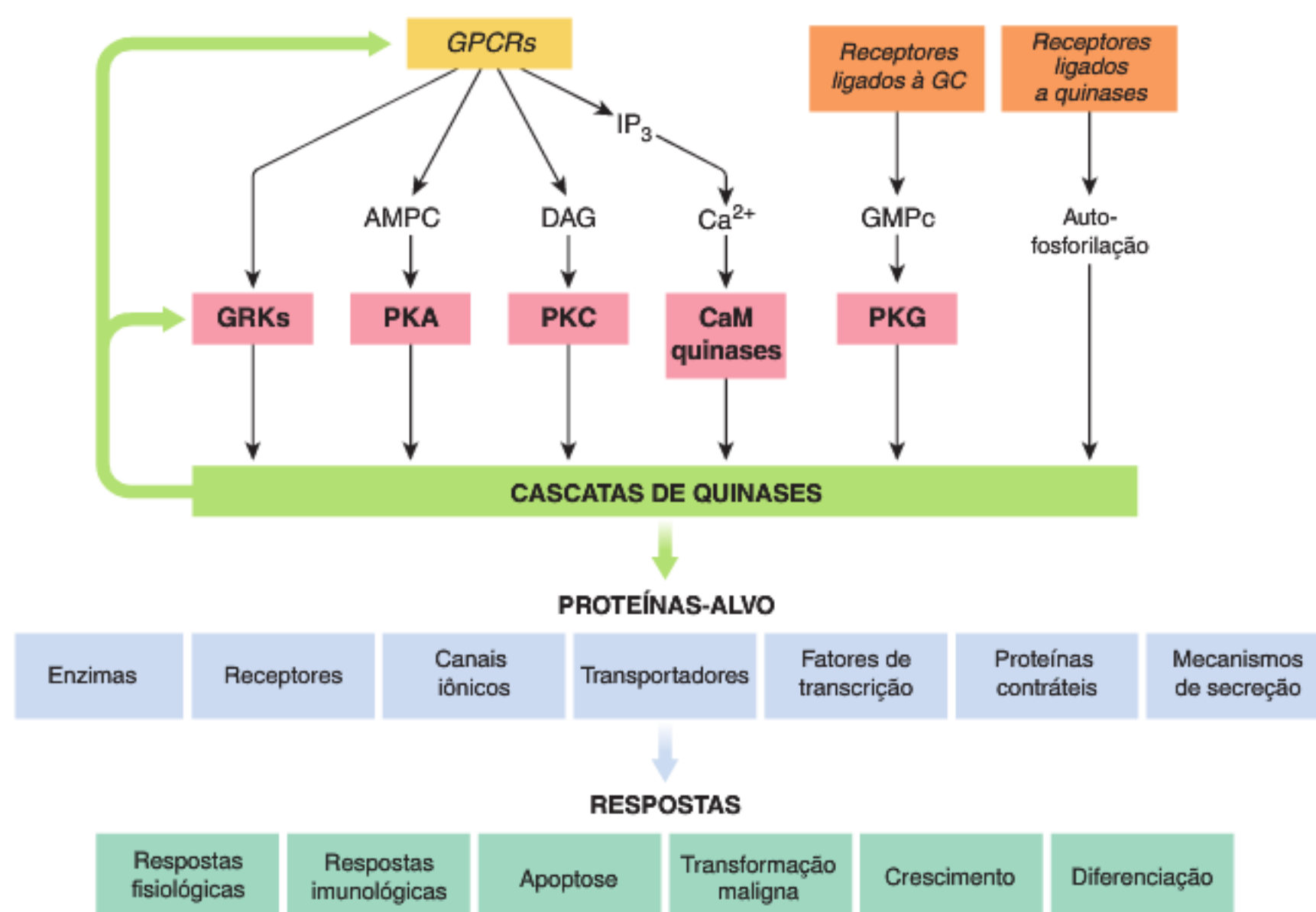


Fig. 3.16 Papel central das cascatas de quinases na transdução de sinais. As cascatas de quinases (p. ex., aquelas mostradas na Fig. 3.15) são ativadas por GPCRs, seja diretamente ou por meio de diferentes segundos mensageiros, por receptores que geram GMPc, ou por receptores acoplados a quinases. As cascatas das quinases regulam diversas proteínas-alvo, que por sua vez produzem uma grande variedade de efeitos de curto e longo prazos. CaM-quinase, quinase dependente de Ca^{2+} /calmodulina; DAG, diacilglicerol; GC, guanilil ciclase; GRK, GPCR quinase; IP_3 , inositol trisfostato; PKA, proteína quinase dependente de AMPc; PKC, proteína quinase C; PKG, proteína quinase dependente de GMPc.

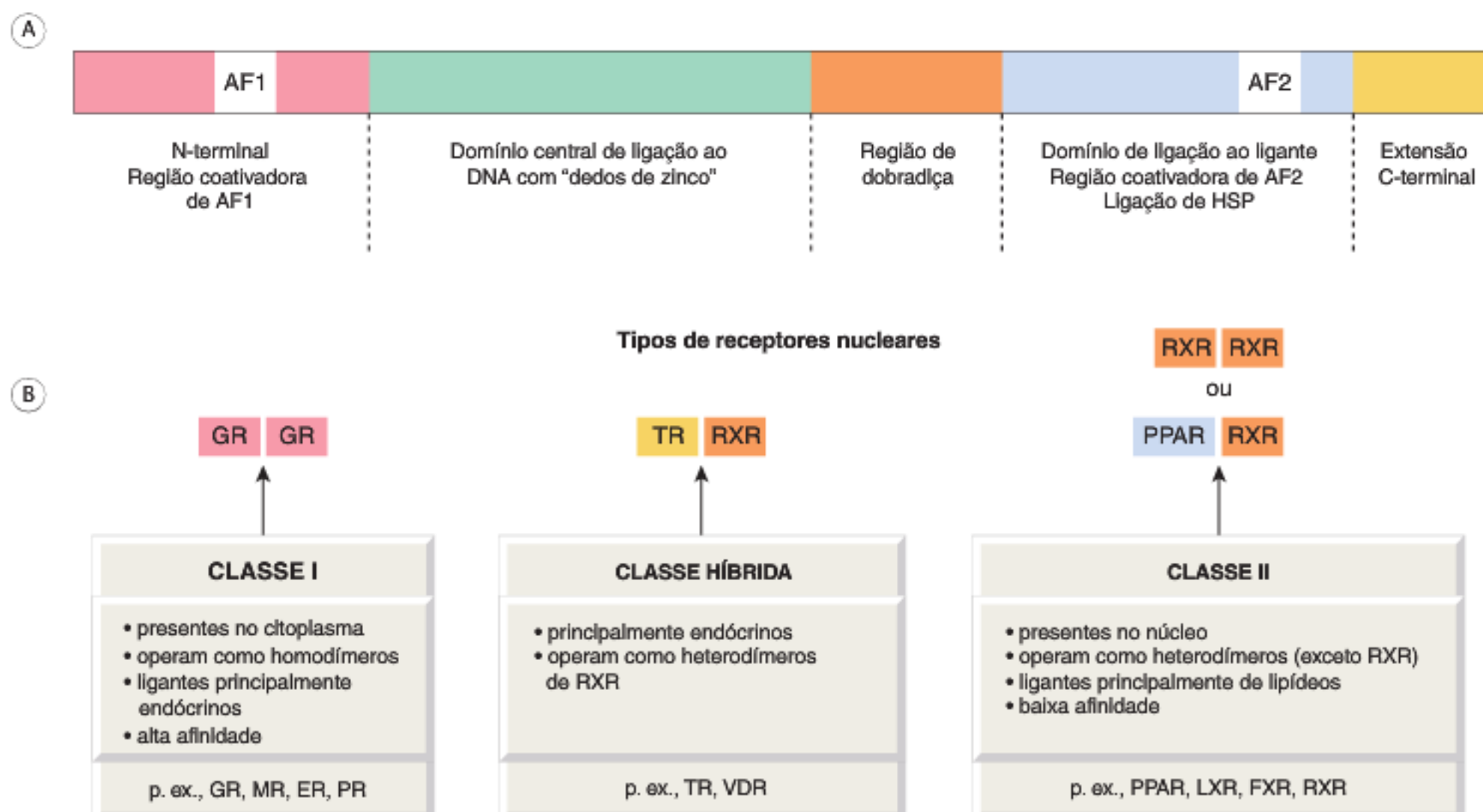


Fig. 3.17 Receptores nucleares. [A] Estrutura de um receptor nuclear, mostrando seus diferentes domínios. [B] As duas classes principais de receptores nucleares. ER, receptor de estrógenos; FXR, receptor farnesóide; GR, receptor de glicocorticóides; HSP, proteína de choque térmico (*heat shock protein*); LXR, receptor de oxisterol hepático; MR, receptor de mineralocorticóides; PPAR, receptor ativador de proliferação de peroxissomos; PR, receptor de prolactina; RXR, receptor retinoide; TR, receptor tireoidiano; VDR, receptor de vitamina D.

servado e consiste na estrutura responsável pelo reconhecimento do e ligação ao DNA. No âmbito molecular, ele contém duas alças ricas em *dedos de zinco*, que são alças ricas em cisteína (ou cistina/histidina) em sua cadeia de aminoácidos e que são mantidas em uma conformação específica por íons zinco. A função principal dessa porção da molécula é reconhecer e se ligar aos *elementos responsivos a hormônios* localizados nos genes, que são regulados por essa família de receptores, mas ela também tem um papel na regulação da dimerização do receptor.

É a *região de dobradiça* altamente flexível na molécula que permite sua dimerização com outros NRs e também a capacidade de ligação ao DNA em inúmeras configurações. Por último, o *domínio C-terminal* contém o módulo de ligação ao ligante e é específico para cada classe de receptor. Uma região AF2 altamente conservada é importante para a ativação dependente de ligante. Também localizadas próximo à região C-terminal estão sequências que contêm sinais de localização nucleares e outros que podem, no caso de alguns receptores, ligar-se a proteínas de *choque térmico acessórias* e outras.

CLASSIFICAÇÃO DOS RECEPTORES NUCLEARES

A superfamília dos NRs consiste em duas *principais* classes (I e II), juntamente com uma terceira que compartilha de algumas características de ambas (ver Fig. 3.17 e Germain *et al.*, 2006, para mais detalhes). A classe I consiste, em sua maior parte, em receptores para os hormônios esteroides, incluindo os receptores para glicocorticoides e mineralocorticoides (GR e MR), bem como os receptores para estrógeno, progesterona e andrógeno (ER, PR e AR, respectivamente). Geralmente, esses receptores reconhecem hormônios (p. ex., glicocorticoides) que atuam em um mecanismo de *feedback* negativo para controlar eventos biológicos (ver Cap. 32, para mais detalhes). Na ausência de seus ligantes, esses NRs ficam predominantemente localizados no citoplasma, em complexos com a proteína de choque térmico e outras proteínas e possivelmente ligados de forma reversível ao citoesqueleto ou outras estruturas. Após a difusão (ou possivelmente transporte) do sangue para a célula, seus ligantes se ligam aos NRs com alta afinidade. Esses ligantes de receptores geralmente formam homodímeros e são translocados para o núcleo, onde podem *transativar* ou *transreprimir* genes através de ligação com elementos responsivos a hormônios “positivos” ou “negativos” (ver a seguir). Um grande número de genes pode ser regulado, dessa maneira, por um único ligante. Por exemplo, estima-se que o GR ativado, por si só, possa regular a transcrição de 1% do genoma, seja direta ou indiretamente.

Os NRs de classe II funcionam de uma maneira um pouco diferente. Seus ligantes são geralmente lipídeos já presentes em certa quantidade dentro da célula. Esse grupo inclui o *receptor ativador de proliferação do peroxissomo* (PPAR) que reconhece ácidos graxos; o *receptor de oxisterol hepático* (LXR) que reconhece e atua como um sensor de colesterol; o *receptor de farnesoide (ácido biliar)* (FXR); um *receptor xenobiótico* (SXR; em roedores, o PXR) que reconhece muitas substâncias estranhas ao organismo, incluindo fármacos terapêuticos, e o *receptor de androstano constitutivo* (CAR), que não só reconhece o esteroide androstano, mas também alguns fármacos como o **fenobarbital** (Cap. 43). Esses últimos receptores NRs são comparáveis a guardas de segurança de um aeroporto, que alertam o esquadrão antibombas quando bagagens suspeitas são encontradas. Eles induzem enzimas que metabolizam drogas como o CYP3A (que é responsável por metabolizar cerca de 60% de todos os fármacos de prescrição; ver Cap. 9 e Synold *et al.*, 2001) e também se ligam a algumas prostaglandinas e fármacos não esteroides, bem como a **tiazolidinadionas** hipoglicemiantes (Cap. 30) e **fibratos** (Cap. 23). Diferentemente dos NRs da classe I, esses receptores quase sempre operam como heterodímeros juntamente com o receptor retinoide (RXR). Eles tendem a mediar efeitos de *feedback* positivos (p. ex., a ocupação do receptor amplifica, em vez de inibir, um evento biológico em particular). Quando receptores monoméricos de classe II se ligam ao RXR, dois tipos de heterodímeros podem ser formados: um *heterodímero*

Receptores nucleares



- Uma família de 48 receptores solúveis que podem detectar lipídeos e sinais hormonais, e modular a transcrição gênica.
- Duas categorias principais:
 - Aqueles que estão presentes no citoplasma formam homodímeros na presença de seu ligante e migram até o núcleo. Seus ligantes são principalmente de natureza endócrina (p. ex., hormônios esteroides).
 - Aqueles que estão em geral constitutivamente presentes no núcleo e formam heterodímeros com o receptor retinoide X. Seus ligantes são geralmente lipídeos (p. ex., os ácidos graxos).
- Um terceiro subgrupo transduz principalmente sinais endócrinos, mas funcionam como heterodímeros com o receptor retinoide X (p. ex., o hormônio da tireoide).
- Os complexos receptores-ligantes iniciam mudanças na transcrição gênica ao se ligarem a elementos da resposta hormonal em promotores de genes e recrutarem fatores de coativação ou correpressão.
- A família de receptores é responsável pela farmacologia de aproximadamente 10% de todos os fármacos de prescrição e pela farmacocinética de aproximadamente 60% deles.

não permissivo, que pode ser ativado apenas pelo ligante RXR, e o *heterodímero permissivo*, que pode ser ativado tanto pelo ácido retinoico quanto por seu ligante parceiro.

Um terceiro grupo de NRs é, na verdade, um subgrupo da classe II, já que forma heterodímeros obrigatoriamente com RXR; mas, em vez de detectarem lipídeos, eles possuem um papel na sinalização endócrina. O grupo inclui o *receptor do hormônio da tireoide* (TR), o *receptor da vitamina D* (VDR) e o *receptor do ácido retinoico* (RAR).

CONTROLE DA TRANSCRIÇÃO GÊNICA

▼ Os elementos da resposta hormonal são sequências curtas (quatro ou cinco pares de bases) do DNA às quais os NRs se ligam a fim de modificar a transcrição gênica. Eles estão em geral presentes simetricamente em pares de meios sítios, embora possam ser arranjados em conjuntos de diferentes formas (p. ex., repetições simples ou repetições invertidas). Cada NR exibe uma preferência por uma *sequência consenso* particular, mas por causa da homologia da família existe uma grande similaridade entre essas sequências.

Uma vez no núcleo, o receptor ligado a um ligante recruta mais proteínas, incluindo *coativadores* ou *correpresores* a fim de modificar a expressão gênica através de seus domínios AF1 e AF2. Alguns desses coativadores são enzimas envolvidas na remodelação da cromatina, tais como a histona acetilase/desacetilase que, juntamente com outras enzimas, regula o desdobramento do DNA para facilitar o acesso de enzimas polimerases e, por esse meio, a transcrição do gene. Complexos de correpresores são recrutados por alguns receptores e envolvem a histona desacetilase e outros fatores que fazem com que a cromatina fique firmemente compactada em sua conformação, evitando ativação adicional da transcrição. Na ausência do ligante, alguns receptores de classe II, tais como TR e VDR, ficam constitutivamente ligados a esses complexos repressores no núcleo, “silenciando”, assim, o gene. O complexo se dissocia quando o ligante se une, permitindo que um complexo ativador se ligue. O caso do CAR é particularmente interessante; assim como alguns tipos de proteínas G descritas anteriormente neste capítulo, o CAR também forma um complexo constitutivamente ativo, que é desfeito quando se liga ao seu ligante.

A discussão aqui deve ser tomada apenas como um guia geral da ação dessa família de NRs, já que muitos outros tipos

de interação também foram descobertos. Por exemplo, alguns receptores podem exercer ações não genômicas pela interação direta com fatores no citosol, ou podem ser covalentemente modificados por fosforilação ou interações proteína-proteína com outros fatores de transcrição, e, dessa maneira, ter sua função alterada (Falkenstein *et al.*, 2000). Além disso, existem boas evidências da existência de receptores de membrana distintos e outros tipos de receptores que podem se ligar a alguns hormônios esteroides, como os estrógenos (Walters & Nemere, 2004). Essa complexa rede de receptores e suas interações nucleares e citosólicas operam como um delicado mecanismo regulador dos lipídeos sanguíneos, bem como transdutor dos efeitos de hormônios que vêm de tecidos distantes. Muito ainda resta a ser esclarecido acerca dessa interessante e complexa família de proteínas receptoras.

CANAIS IÔNICOS COMO ALVOS DE FÁRMACOS

Nós já discutimos canais iônicos regulados por ligantes como um dos quatro principais tipos de receptores de fármacos. Existem muitos outros tipos de canais iônicos que representam importantes alvos de fármacos, embora eles não sejam sempre classificados como "receptores" por não serem alvos imediatos de neurotransmissores rápidos.¹²

A seguir, analisaremos a estrutura e a função de canais iônicos em nível molecular; seu papel como reguladores da função celular é descrito no Capítulo 4.

Os íons são incapazes de penetrar na bicamada lipídica da membrana celular, e só podem atravessá-la com a ajuda de proteínas transmembrana na forma de canais ou transportadores. O conceito de canais iônicos foi desenvolvido na década de 1950, com base em estudos eletrofisiológicos sobre o mecanismo de excitação da membrana (ver adiante). A eletrofisiologia, particularmente a *técnica de clampamento de voltagem* (*voltage clamp*) (Cap. 4), ainda é uma ferramenta essencial para o estudo das propriedades fisiológicas e farmacológicas de canais iônicos. Desde meados de 1980, quando os primeiros canais iônicos foram clonados por Numa, no Japão, uma colaboração altamente produtiva entre eletrofisiologistas e biólogos moleculares revelou muitos detalhes sobre a estrutura e o funcionamento dessas complexas moléculas. A utilização de registro "em placa selada" (*patch clamp*), que permite o estudo do comportamento de canais individuais em tempo real, vem sendo particularmente valiosa na distinção de canais com base em sua condutância e características de controle. Relatos de Hille (2001), Ashcroft (2000) e Catterall (2000) dão mais informações.

Canais iônicos consistem em moléculas proteicas organizadas para formar poros contendo água que atravessam a membrana e podem mudar seu estado entre aberto e fechado. A taxa de transferência e a direção do movimento de íons através do poro são determinadas pelo gradiente eletroquímico para o íon em questão, o que é função de sua concentração nos dois lados da membrana, e do potencial da membrana. Canais iônicos são caracterizados por:

- sua seletividade por espécies particulares de íons, determinada pelo tamanho do poro e a natureza de seu revestimento
- suas propriedades de controle (*i. e.*, a natureza do estímulo que controla a transição entre os estados aberto e fechado do canal)
- sua arquitetura molecular.

¹²Na verdade, a distinção entre canais controlados por ligante e outros canais iônicos é arbitrária. Ao agruparmos canais controlados por ligantes com outros tipos de receptor neste livro, estamos respeitando a tradição histórica estabelecida por Langley e outros, que foram os primeiros a definir receptores no contexto da ação da acetilcolina na junção neuromuscular. No futuro, o avanço da biologia molecular pode forçar-nos a reconsiderar essa questão semântica, mas por ora não há porque não mantermos a tradição farmacológica.

SELETIVIDADE IÔNICA

Os canais geralmente são seletivos para cátions ou ânions. Canais cátions-seletivos podem ser seletivos para Na⁺, Ca²⁺ ou K⁺, ou não seletivos e permeáveis a todos os três. Os canais de ânions são principalmente permeáveis a Cl⁻, embora existam também outros tipos. O efeito da modulação dos canais iônicos sobre a função celular é discutido no Capítulo 4.

MECANISMO DE COMPORTA

CANAIS CONTROLADOS POR VOLTAGEM

Esses canais se abrem quando a membrana celular é despolarizada. Eles formam um grupo muito importante, visto que constituem a base do mecanismo de excitabilidade da membrana (Cap. 4). Os canais mais importantes nesse grupo são canais seletivos para sódio, potássio ou cálcio.

Via de regra, a abertura (ativação) do canal induzida pela despolarização da membrana é de curta duração, mesmo quando a despolarização é mantida. Isso se deve ao fato de que, em alguns canais, a ativação inicial é seguida de um processo mais lento de inativação.

O papel dos canais controlados por voltagem na geração de potenciais de ação e no controle de outras funções celulares é descrito no Capítulo 4.

CANAIS CONTROLADOS POR LIGANTES

Estes (ver anteriormente) são ativados pela ligação de um ligante químico a um sítio na molécula do canal. Neurotransmissores rápidos, tais como glutamato, acetilcolina, GABA e ATP (Caps. 13, 16 e 37), agem dessa maneira, ligando-se a sítios no exterior da membrana. O *receptor vaniloide* TRPV1 medeia o efeito de produção de dor da **capsaicina** em nervos sensitivos (assim como responde ao baixo pH e ao calor; Cap. 41).

Alguns canais controlados por ligantes na membrana plasmática respondem a sinais intracelulares e não a sinais extracelulares; os mais importantes são os seguintes:

- Canais de potássio ativados por cálcio, que ocorrem na maioria das células, e se abrem, desse modo hiperpolarizando a célula, quando o [Ca²⁺]_i aumenta.
- Canais de potássio sensíveis a ATP, que se abrem quando a concentração intracelular de ATP cai por falta de nutrientes na célula. Esses canais, que são bastante distintos daqueles que medeiam os efeitos excitatórios do ATP extracelular, ocorrem em muitas células musculares e nervosas, e também em células secretoras de insulina (Cap. 30), onde são parte do mecanismo que vincula a secreção de insulina à concentração sanguínea de glicose.

Outros exemplos de canais que respondem a ligantes intracelulares incluem os canais de potássio sensíveis ao ácido araquidônico e canais de cálcio sensíveis ao DAG, cujas funções ainda não estão bem esclarecidas.

CANAIS DE LIBERAÇÃO DE CÁLCIO

Estão presentes no retículo endoplasmático ou sarcoplasmático, e não na membrana plasmática. Os principais, receptores de IP₃ e de **rianodina** (Cap. 4), são uma classe especial de canais de cálcio controlados por ligantes que controla a liberação de Ca²⁺ de reservas intracelulares.

CANAIS DE CÁLCIO OPERADOS PELAS RESERVAS DE CÁLCIO

Quando as reservas intracelulares de Ca²⁺ estão esgotadas, os "canais operados pela reserva de cálcio" (SOCs) da membrana plasmática abrem-se para permitir sua entrada. O mecanismo através do qual essa operação ocorre envolve a interação de uma proteína sensora de Ca²⁺ na membrana do retículo endoplasmático com um canal de Ca²⁺ na membrana plasmática (Poitier & Trebak, 2008). Em resposta aos GPCRs

que provocam a liberação de Ca^{2+} , a abertura desses canais permite que a $[\text{Ca}^{2+}]_i$ permaneça elevada mesmo quando as reservas estão se esgotando, e também propicia uma via através da qual as reservas podem ser repostas (Cap. 4).

ARQUITETURA MOLECULAR DOS CANAIS IÔNICOS

▼ Os canais iônicos são moléculas grandes e elaboradas. Seus padrões estruturais característicos foram revelados à medida que foi se acumulando conhecimento a respeito de suas sequência e estrutura, desde meados da década de 1980, quando o primeiro canal controlado por ligante (o receptor nicotínico de acetilcolina) e o primeiro canal de sódio controlado por voltagem foram clonados. Os principais subtipos estruturais são mostrados na Figura 3.18. Todos consistem em vários domínios (geralmente quatro), que são similares ou idênticos uns aos outros, organizados tanto em uma disposição oligomérica de subunidades separadas quanto como uma grande proteína. Cada subunidade ou domínio contém um feixe de duas a seis hélices transmembrana. A maioria dos canais operados por ligantes tem sua estrutura básica mostrada na Figura 3.18A, que consiste em um arranjo pentamérico de subunidades não idênticas, cada uma formada por quatro hélices transmembrana, das quais uma — o segmento M2 — de cada subunidade reveste o poro. A grande região N-terminal extracelular contém a região de ligação do ligante. Algumas exceções a esse plano estrutural simples para canais operados por ligantes surgiram recentemente. Elas incluem (Fig. 3.18) o receptor NMDA de glutamato (Cap. 37) e o receptor vaniloide (um canal que responde não só a produtos químicos da classe dos vaniloides, mas também a calor e prótons; Cap. 41). Nestes, como em muitos outros tipos de canal, a parte da molécula que forma o poro consiste em uma alça em grampo — a alça do poro (P) — entre duas das hélices.

Os canais controlados por voltagem geralmente incluem uma hélice transmembrana que contém aminoácidos básicos (*i. e.*, positivamente carregados) em abundância. Quando a membrana é despolarizada, de forma que o interior da célula se torna menos negativo, essa região — o sensor de voltagem — move-se levemente em direção à superfície externa da membrana, o que tem o efeito de abrir o canal (Bezánilla, 2008). Muitos canais controlados por voltagem também mostram *inativação*, o que acontece quando um apêndice intracelular da proteína de canal se move para obliterar o canal pelo lado de dentro. Os canais de sódio e cálcio controlados por voltagem são notáveis na medida em que toda sua estrutura com quatro domínios de seis hélices consiste em uma única e enorme proteína, estando os domínios unidos por alças intracelulares de tamanhos variáveis. Os canais de potássio compreendem a classe mais numerosa e heterogênea.¹³ Os canais de potássio controlados por voltagem lembram os canais de sódio, exceto por serem constituídos de quatro subunidades em vez de uma única cadeia longa. A classe dos canais de potássio conhecidos como “canais retificadores de entrada”, graças às suas propriedades biofísicas, possui a estrutura de duas hélices mostrada na Figura 3.18C, enquanto outros são classificados como canais com “domínio de dois poros”, pois cada subunidade contém duas alças P.

Os vários padrões arquitetônicos mostrados na Figura 3.18 são apenas alguns da enorme diversidade molecular dos canais iônicos. Em todos os casos, as subunidades individuais se apresentam em diversas variedades moleculares, e estas podem unir-se em diferentes combinações para formar canais funcionais na forma de *hetero-oligômeros* (distintos dos *homo-oligômeros*, constituídos de subunidades idênticas). Além disso, as estruturas descritas que formam o canal estão habitualmente associadas a outras proteínas de membrana, o que afeta significativamente suas propriedades funcionais. Por exemplo, o canal de potássio controlado por ATP associa-se ao receptor de sulfonilureias (SUR), e é através dessa ligação que vários fármacos (incluindo agentes

antidiabéticos da classe das sulfonilureias, Cap. 30) regulam o canal (Ashcroft & Gribble, 2000). Um bom progresso tem sido alcançado na compreensão da relação entre a estrutura molecular e o funcionamento do canal iônico, porém ainda temos apenas uma compreensão fragmentada do papel fisiológico de muitos desses canais. Muitos fármacos importantes exercem seus efeitos influenciando o funcionamento do canal, seja direta ou indiretamente.

FARMACOLOGIA DOS CANAIS IÔNICOS

▼ Muitos fármacos e mediadores fisiológicos descritos neste livro exercem seus efeitos através da alteração do comportamento de canais iônicos. Delineamos aqui os mecanismos gerais, como foi exemplificado pela farmacologia dos canais controlados por voltagem (Fig. 3.19). É provável que a farmacologia dos canais iônicos seja uma fonte fértil de futuros novos fármacos (Clare *et al.*, 2000).

A regulação e a permeação dos canais iônicos controlados por voltagem e controlados por ligantes são moduladas por muitos fatores, incluindo os seguintes:

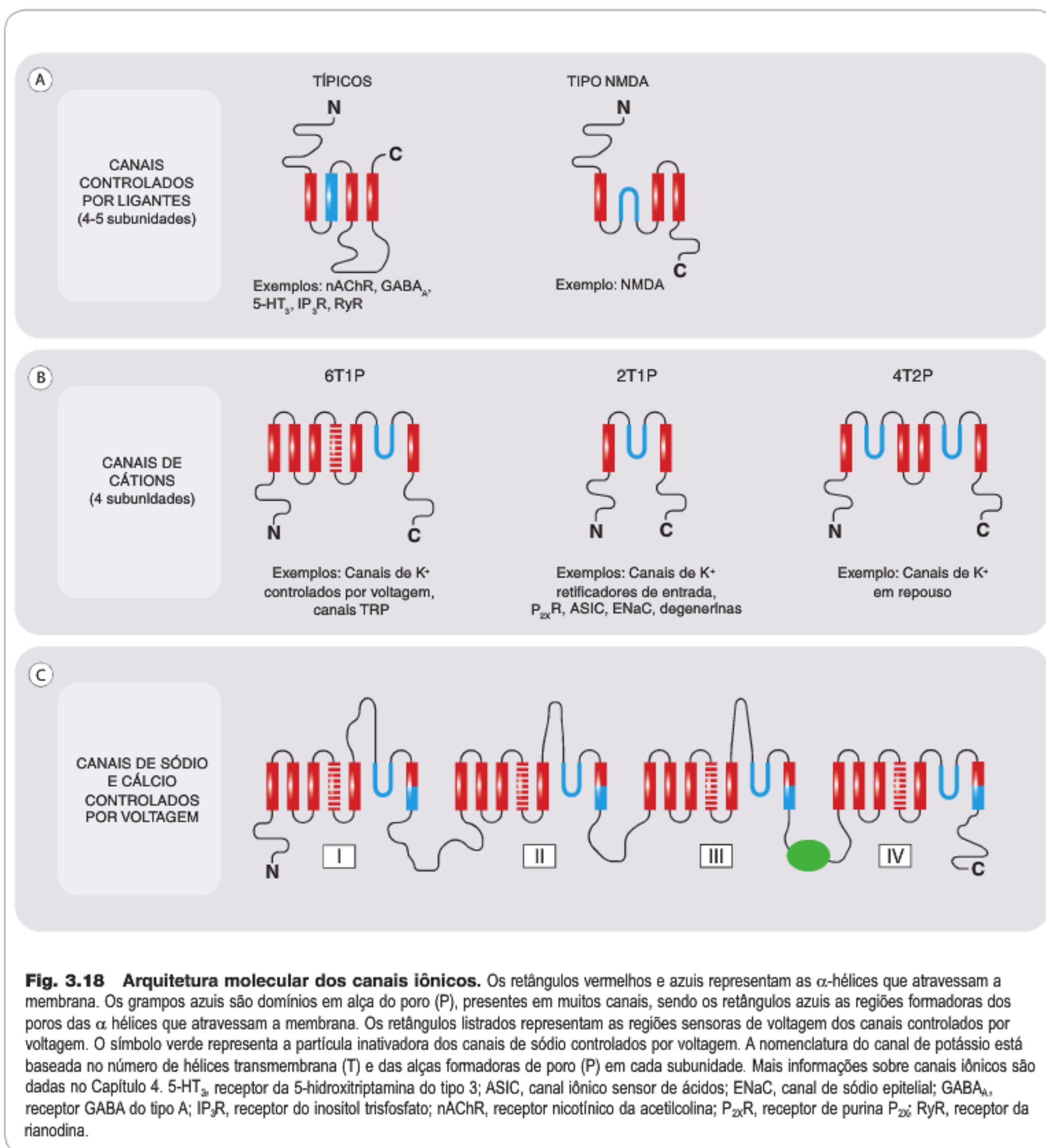
- *Ligantes que se ligam diretamente a vários sítios na proteína do canal.* Estes incluem muitos neurotransmissores e também vários outros fármacos e toxinas que agem de diferentes maneiras, por exemplo, através de bloqueio do canal ou afetando o mecanismo de comporta, facilitando ou inibindo a abertura do canal.
- *Mediadores e fármacos que agem de modo indireto, principalmente por ativação de GPCRs.* Estes últimos produzem seus efeitos principalmente afetando o estado de fosforilação de aminoácidos individuais localizados na região intracelular da proteína do canal. Como foi descrito anteriormente, essa modulação envolve a produção de segundos mensageiros que ativam as proteína quinases. A abertura do canal pode ser facilitada ou inibida, dependendo de quais resíduos são fosforilados. É dessa maneira que fármacos como agonistas do β -adrenoceptor (Cap. 14) afetam o funcionamento dos canais de cálcio e potássio, produzindo uma ampla gama de efeitos celulares.
- *Sinais intracelulares, particularmente Ca^{2+} e nucleotídeos como ATP e GTP (Cap. 4).* Muitos canais iônicos possuem sítios de ligação para esses mediadores intracelulares. A $[\text{Ca}^{2+}]_i$ aumentada abre certos tipos de canais de potássio e inativa os canais de cálcio controlados por voltagem. Como foi descrito no Capítulo 4, a própria $[\text{Ca}^{2+}]_i$ é afetada pela função dos canais iônicos e dos GPCRs. Fármacos da classe da sulfonilureia (Cap. 30) agem seletivamente nos canais de potássio controlados por ATP.

A Figura 3.19 resume os principais sítios e mecanismos através dos quais os fármacos afetam os canais de sódio controlados por voltagem, um exemplo típico desse tipo de alvo de fármacos.

CONTROLE DA EXPRESSÃO DE RECEPTORES

As proteínas receptoras são sintetizadas pelas células que as expressam, e o nível de expressão em si é controlado pelas vias descritas anteriormente, por eventos mediados por receptores. Não podemos mais pensar em receptores como os elementos fixos dos sistemas de controle celular, respondendo a mudanças na concentração de ligantes e iniciando o efeito através da via de transdução do sinal — eles próprios estão sujeitos à regulação. A regulação em curto prazo da função do receptor geralmente ocorre através de *dessensibilização*, como discutido anteriormente. A regulação em longo prazo ocorre através de *aumento ou diminuição da expressão do receptor*. Exemplos desse tipo de controle incluem a proliferação de vários receptores pós-sinápticos após desnervação (Cap. 12), a regulação positiva (*up-regulation*) de vários receptores acoplados à proteína G e receptores de citocinas em resposta à inflamação (Cap. 17), e a indução de receptores de fatores de crescimento por certos vírus tumorais (Cap. 5). O tratamento com fármacos em longo prazo invariavelmente induz respostas adaptativas que, particularmente com fármacos que

¹³O genoma humano codifica mais de 70 subtipos diferentes de canais de potássio — o que significa ou um pesadelo ou uma oportunidade de ouro para o farmacologista, dependendo da perspectiva de cada um.



agem no sistema nervoso central, com frequência constituem a base para a eficácia terapêutica. Podem manifestar-se por um início muito lento do efeito terapêutico (p. ex., com fármacos antidepressivos; Cap. 46), ou pelo desenvolvimento de dependência ao fármaco (Cap. 48). É provável que mudanças na expressão do receptor, secundariamente à ação imediata do fármaco, estejam envolvidas em efeitos lentos desse tipo – um tipo de “farmacologia secundária”, cuja importância só recentemente está se tornando mais clara. Os mesmos princípios se aplicam a outros alvos de fármacos além dos receptores (canais iônicos, enzimas, transportadores etc.), onde mudanças adaptativas na expressão e funcionamento seguem a administração em longo prazo de um fármaco, resultando, por exemplo, na resistência a certos medicamentos antineoplásicos (Cap. 55).

RECEPTORES E DOENÇAS

A crescente compreensão da função dos receptores em termos moleculares revelou várias doenças diretamente ligadas ao mau funcionamento do receptor. Os principais mecanismos envolvidos são:

- autoanticorpos direcionados contra proteínas receptoras
- mutações em genes que codificam receptores e proteínas envolvidos na transdução do sinal.

Um exemplo do primeiro mecanismo é a *miastenia gravis* (Cap. 13), uma doença da junção neuromuscular devida a autoanticorpos que inativam receptores nicotínicos da acetilcolina. Autoanticorpos também podem mimetizar o efeito de agonistas, como em muitos casos de hipersecreção da tireoide,

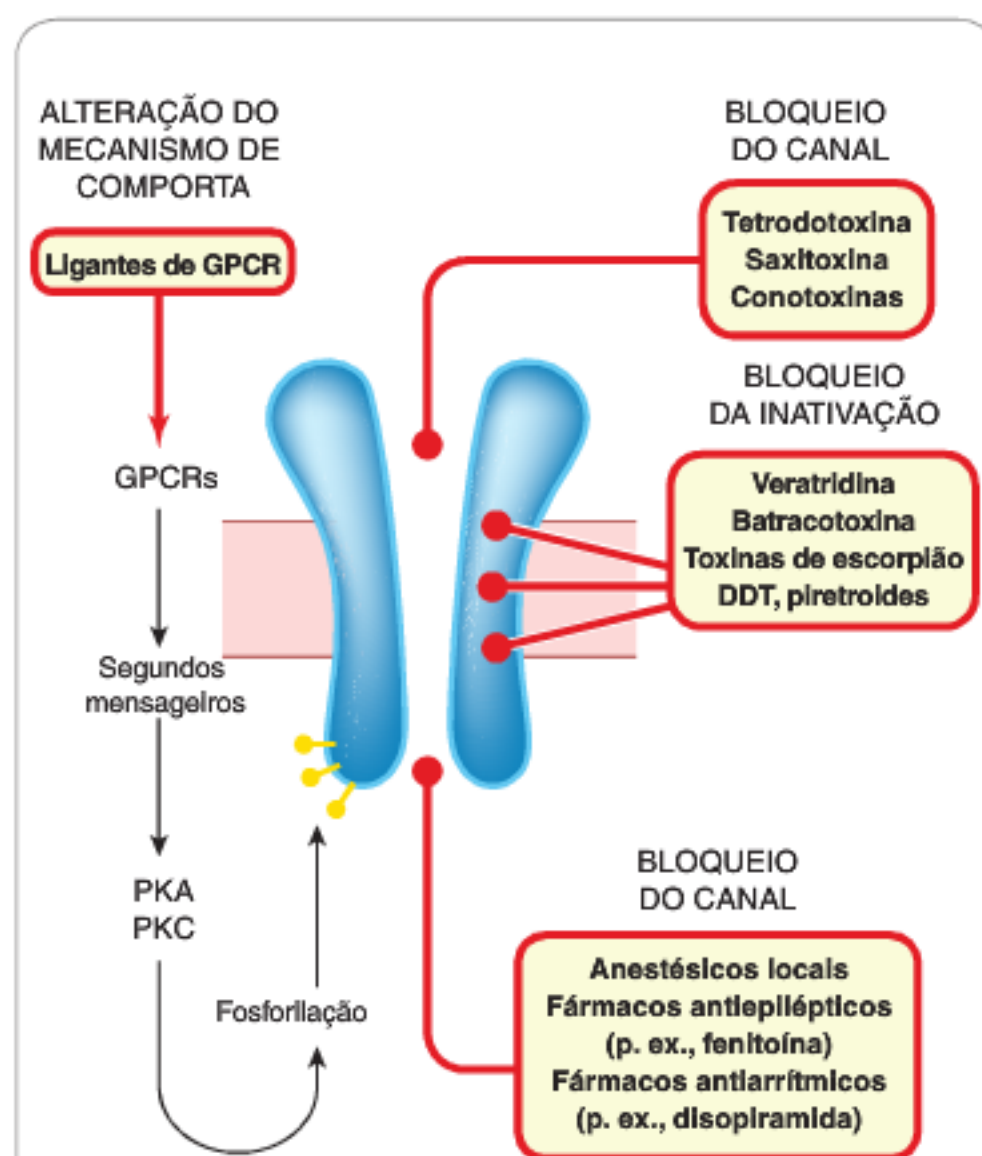


Fig. 3.19 Domínios de ligação de fármacos dos canais de sódio controlados por voltagem (Cap. 42). A multiplicidade, os diferentes sítios de ligação e os efeitos parecem ser típicos para muitos canais iônicos. DDT, diclorodifeniltricloroetano (dicofano, um inseticida bem conhecido); GPCR, receptor acoplado à proteína G; PKA, proteína quinase A; PKC, proteína quinase C.

causada pela ativação de receptores de **tirotrópina**. Anticorpos ativadores também foram descobertos em pacientes com hipertensão grave (α -adrenoceptores), cardiomiopatia (β -adrenoceptores) e certas formas de epilepsia e distúrbio neurodegenerativo (receptores de glutamato).

Mutações herdadas de genes que codificam GPCRs respondem por vários estados patológicos (Spiegel & Weinstein, 2004; Thompson *et al.*, 2005). Receptores mutados dos hormônios **vasopressina** e **adrenocorticotrófico** (Caps. 28 e 32) podem resultar em resistência a esses hormônios. Mutações em receptores podem acarretar ativação dos mecanismos efetores na ausência do agonista. Um deles envolve o receptor para tirotrópina, produzindo secreção contínua de hormônio da tireoide; outro envolve o receptor para o hormônio luteinizante, provocando puberdade precoce. Polimorfismos do adrenoceptor são comuns em seres humanos, e estudos recentes sugerem que certas mutações do β_2 -adrenoceptor, embora não sejam causadoras de doença diretamente, estão associadas à redução da eficácia dos agonistas do β -adrenoceptor no tratamento da asma (Cap. 27) e a um mau prognóstico em pacientes com insuficiência cardíaca (Cap. 22). Mutações em proteínas G também podem causar doenças (Spiegel & Weinstein, 2004). Por exemplo, mutações de uma subunidade $G\alpha$ particular causam uma forma de **hipoparatiroidismo**, enquanto mutações de uma subunidade $G\beta$ provocam hipertensão. Muitos cânceres estão associados a mutações dos genes que codificam receptores de fatores de crescimento, quinases e outras proteínas envolvidas na transdução de sinal (Cap. 5).

Exceto esses exemplos, a grande expectativa de que os numerosos polimorfismos descritos para os GPCRs e outros receptores forneceriam um melhor entendimento da variabilidade entre os indivíduos em relação à sua suscetibilidade a doenças e resposta aos fármacos terapêuticos (Caps. 56 e 57) não foi, até o momento, preenchida, porém a atividade de pesquisas nessa área continua acelerando.

REFERÊNCIAS E LEITURA ADICIONAL

Geral

- Alexander, S.P.H., Mathie, A., Peters, J.A., 2009. Guide to Receptors and Channels (GRAC), fourth ed. Br. J. Pharmacol. 158 (Suppl. 1), S1-S254. (Lista abrangente das propriedades moleculares e farmacológicas dos receptores conhecidos – inclusive de transportadores e de algumas enzimas envolvidos na transdução de sinais)
- Davenport, A.P., 2003. Peptide and trace amine orphan receptors: prospects for new therapeutic targets. Curr. Opin. Pharmacol. 3, 127-134. (Descreve o progresso na identificação de peptídeos endógenos como ligantes para "GPCRs órfãos")
- IUPHAR Receptor Database and Channel Compendium. <http://www.iuphar-db.org>. (Lista e esquema de codificação on-line de receptores e canais)
- Nelson, N., 1998. The family of Na^+/Cl^- neurotransmitter transporters. J. Neurochem. 71, 1785-1803. (Artigo de revisão descrevendo as características moleculares das diferentes famílias de neurotransmissores)
- Walaas, S.I., Greengard, P., 1991. Protein phosphorylation and neuronal function. Pharmacol. Rev. 43, 299-349. (Uma revisão geral excelente)

Receptores

Canais iônicos

- Ashcroft, F.M., 2000. Ion channels and disease. Academic Press, London. (Um livro-texto útil que cobre todos os aspectos da fisiologia dos canais iônicos e sua relevância para doenças, com muitas informações farmacológicas)
- Ashcroft, F.M., Gribble, F.M., 2000. New windows on the mechanism of action of K_{ATP} channel openers. Trends Pharmacol. Sci. 21, 439-445.
- Bezánilla, F., 2008. How membrane proteins sense voltage. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 9, 323-332. (Revisão de estudos recentes sobre como as proteínas de membrana respondem às alterações no potencial transmembrana)
- Catterall, W.A., 2000. From ionic currents to molecular mechanisms: the structure and function of voltage-gated sodium channels. Neuron 26, 13-25. (Revisão geral sobre a estrutura, função e farmacologia dos canais de sódio)

- Clare, J.J., Tate, S.N., Nobbs, M., Romanos, M.A., 2000. Voltage-gated sodium channels as therapeutic targets. Drug Discov. Today 5, 506-520. (Revisão útil que lida em um nível básico com o potencial terapêutico de fármacos que afetam os canais de sódio)
- Gay, E.A., Yakel, J.L., 2007. Gating of nicotinic ACh receptors: new insights into structural transitions triggered by agonist binding that induce channel opening. J. Physiol. 548, 727-733.
- Halliwel, R.F., 2007. A short history of the rise of the molecular pharmacology of ionotropic drug receptors. Trends Pharmacol. Sci. 28, 214-219. (Bom resumo sobre as principais descobertas neste campo)
- Hille, B., 2001. Ionic channels of excitable membranes. Sinauer Associates, Sunderland. (Um relato claro e detalhado sobre os princípios básicos dos canais iônicos, com ênfase nas suas propriedades biológicas)
- Jin, R., Banke, T., Mayer, M., et al., 2003. Structural basis for partial agonist action at ionotropic glutamate receptors. Nat. Neurosci. 6, 803-819. (Mostra que agonistas parciais para os receptores de glutamato induzem os diferentes estados de condutância do canal)
- Karlin, A., 1993. Structure of nicotinic acetylcholine receptors. Curr. Opin. Neurobiol. 3, 299-309. (Excelente revisão geral)
- Miyazawa, A., Fujiyoshi, Y., Unwin, N., 2003. Structure and gating mechanism of the acetylcholine receptor pore. Nature 423, 949-955. (Descrição de como os canais são abertos pelos agonistas, baseando-se na cristalografia de alta resolução)
- Potier, M., Trebak, M., 2008. New developments in the signaling mechanisms of the store-operated calcium entry pathway. Pflugers Arch. 457, 405-415. (Elucidação recente de um antigo enigma)
- Unwin, N., 1993. Nicotinic acetylcholine receptor at 9 Å resolution. J. Mol. Biol. 229, 1101-1124. (O primeiro estudo estrutural de um receptor ligado a um canal)
- Unwin, N., 1995. Acetylcholine receptor channel imaged in the open state. Nature 373, 37-43. (Refinamento do artigo de 1993, mostrando, pela primeira vez, como a abertura do canal ocorre – a technical tour de force)

Wickham, K.D., Clapham, D.E., 1995. G-protein regulation of ion channels. *Curr. Opin. Neurobiol.* 5, 278–285. (*Discute a regulação direta e indireta dos canais iônicos pelos receptores acoplados à proteína G*)

Receptores acoplados à proteína G

Abdalla, S., Lother, H., El Massiery, A., Qutterer, U., 2001. Increased AT₁ receptor heterodimers in preeclampsia mediate enhanced angiotensin II responsiveness. *Nat. Med.* 7, 1003–1009. (*O primeiro caso de heterodimerização defeituosa do GPCR relacionada a doença humana*)

Bockaert, J., Pin, J.P., 1999. Molecular tinkering of G protein-coupled receptors: an evolutionary success. *EMBO J.* 18, 1723–1729. (*Breve revisão que aborda alguns dos aspectos mais recentes da função dos GPCRs*)

Conigrave, A.D., Quinn, S.J., Brown, E.M., 2000. Cooperative multi-modal sensing and therapeutic implications of the extracellular Ca²⁺-sensing receptor. *Trends Pharmacol. Sci.* 21, 401–407. (*Breve relato do receptor sensor de Ca²⁺, um tipo atípico de GPCR*)

Costa, T., Cotecchia, S., 2005. Historical review: negative efficacy and the constitutive activity of G-protein-coupled receptors. *Trends Pharmacol. Sci.* 26, 618–624. (*Uma revisão cuidadosa e clara das ideias relativas à ativação constitutiva de receptores e aos agonistas inversos*)

Ferguson, S.S.G., 2001. Evolving concepts in G-protein-coupled receptor endocytosis: the role in receptor desensitization and signaling. *Pharmacol. Rev.* 53, 1–24. (*Registro detalhado do papel da fosforilação dos receptores nos mecanismos de dessensibilização rápida e lenta*)

Fredriksson, R., Schiöth, H.B., 2005. The repertoire of G-protein-coupled receptors in fully sequenced genomes. *Mol. Pharmacol.* 67, 1414–1425. (*Estimativa do número de genes GPCR em diferentes espécies – aproximadamente 500 mais em camundongos do que em humanos!*)

Hill, S.J., 2006. G-protein-coupled receptors: past, present and future. *Br. J. Pharmacol.* 147 (Suppl.), 27–37. (*Uma boa revisão introdutória*)

Kelly, E., Bailey, C.P., Henderson, G., 2008. Agonist-selective mechanisms of GPCR desensitization. *Br. J. Pharmacol.* 153 (Suppl. 1), S379–S388. (*Revisão curta dos principais mecanismos de dessensibilização do GPCR*)

Kenakin, T., 2002. Efficacy at G-protein-coupled receptors. *Nat. Rev. Drug Discov.* 1, 103–110. (*Discussão basicamente teórica sobre as implicações do tráfego de agonistas*)

Kilpatrick, G., Dautzenberg, F.M., Martin, G.R., Eglen, R.M., 1999. 7TM receptors: the splicing on the cake. *Trends Pharmacol. Sci.* 20, 294–301. (*Revisão da importância do splicing do RNAm como fonte de variação entre os GPCRs – um lembrete salutar de que a clonagem de genes não é a última palavra na determinação da diversidade entre receptores*)

Koenig, J.A., Edwardson, J.M., 1997. Endocytosis and recycling of G-protein-coupled receptors. *Trends Pharmacol. Sci.* 18, 276–287. (*Excelente revisão do complexo ciclo de vida de uma molécula receptora*)

Liu, F., Wan, Q., Pristupa, Z., et al., 2000. Direct protein-protein coupling enables cross-talk between dopamine D₅ and γ -aminobutyric acid A receptors. *Nature* 403, 274–280. (*A primeira demonstração de acoplamento direto de um GPCR com um canal iônico. Atenção, não se trata de uma proteína G!*)

Lohse, M.J., Hein, P., Hoffmann, C., et al., 2008. Kinetics of G-protein-coupled receptor signals in intact cells. *Br. J. Pharmacol.* 153 (Suppl. 1), S125–S132. (*Descreve a utilização de métodos de fluorescência para medir os eventos de sinalização de GPCR em tempo real – um importante avanço*)

Milligan, G., 1995. Signal sorting by G-protein-linked receptors. *Adv. Pharmacol.* 32, 1–29. (*Mais informações sobre o problema da seletividade*)

Milligan, G., Kostenis, E., 2006. Heterotrimeric G-proteins: a short history. *Br. J. Pharmacol.* 147 (Suppl.), 46–55.

Offermanns, S., 2003. G-proteins as transducers in transmembrane signaling. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 83, 101–130. (*Revisão detalhada dos subtipos de proteína G e sua função na transdução de sinais*)

Oldham, W.M., Hamm, H.E., 2008. Heterotrimeric G-protein activation by G-protein-coupled receptors. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 9, 60–71. (*Revisão útil sobre o atual conhecimento da estrutura e função das proteínas G*)

Parameswaran, N., Spielman, W.S., 2006. RAMPs: the past, present and future. *Trends Biochem. Sci.* 31, 631–638. (*Revisão sobre RAMPs – ainda um quadro confuso*)

Pierce, K.L., Premont, R.T., Lefkowitz, R.J., 2002. Seven-transmembrane receptors. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 3, 639–650. (*Revisão geral útil dos GPCRs, que inclui os mecanismos de dessensibilização, as vias de transdução de sinais e a dimerização*)

Prinster, S.C., Hague, C., Hall, R.A., 2005. Heterodimerization of G-protein-coupled receptors: specificity and functional significance. *Pharmacol. Rev.* 57, 289–298. (*Uma revisão boa e curta das descobertas inesperadas sobre o que a dimerização do GPCR pode significar*)

Ramachandran, R.M.D., Hollenberg, M.D., 2008. Proteinases and signaling: pathophysiological and therapeutic implications via PARs and more. *Br. J. Pharmacol.* 153 (Suppl. 1), S263–S282. (*Revisão curta e útil sobre os mecanismos PAR e sua relevância no estado das doenças*)

Reiter, E., Lefkowitz, R.J., 2006. GRKs and β -arrestins: roles in receptor silencing, trafficking and signaling. *Trends Pharmacol. Sci.* 17, 159–165. (*Revisão sobre o papel dessas proteínas na função de GPCR, independente do envolvimento da proteína G*)

Schwartz, T.W., 1996. Molecular structure of G-protein-coupled receptors. In: Foreman, J. C., Johansen, T. (Eds.), *Textbook of Receptor Pharmacology*. CRC Press, Boca Raton. (*Registro útil sem detalhes desnecessários*)

Simonds, W.F., 1999. G-protein regulation of adenylate cyclase. *Trends Pharmacol. Sci.* 20, 66–72. (*Revisão sobre os mecanismos pelos quais as proteínas G afetam a adenil ciclase em nível de estrutura molecular*)

Spiegel, A.M., Weinstein, L.S., 2004. Inherited diseases involving G proteins and G protein-coupled receptors. *Annu. Rev. Med.* 55, 27–39. (*Artigo de revisão pequeno*)

Teitler, M., Herrick-Davis, K., Purohit, A., 2002. Constitutive activity of G-protein coupled receptors: emphasis on serotonin receptors. *Curr. Top. Med. Chem.* 2, 529–538. (*Revisão das evidências de que a atividade espontânea é comum tanto entre os GPCRs naturais quanto entre os mutados*)

Thompson, M.D., Burnham, W.M., Cole, D.E.C., 2005. The G-protein coupled receptors: pharmacogenetics and disease. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 42, 311–389. (*Revisão longa com muitos exemplos de polimorfismos de GPCR associados a doenças*)

Weis, W.I., Kobilka, B.K., 2008. Structural insights into G-protein-coupled receptor activation. *Curr. Opin. Struct. Biol.* 18, 734–740.

Wess, J., 1998. Molecular basis of receptor/G-protein-coupling selectivity. *Pharmacol. Ther.* 80, 231–264. (*Revisão detalhada da biologia molecular dos GPCRs e das proteínas G, destacando o que se sabe sobre a difícil questão de como a seletividade é alcançada*)

Xie, G.-X., Palmer, P.P., 2007. How regulators of G protein signalling achieve selective regulation. *J. Mol. Biol.* 366, 349–365. (*Revisão geral sobre as proteínas RGS e como elas funcionam*)

Receptores ligados a quinases

Cohen, P., 2002. Protein kinases – the major drug targets of the twenty-first century. *Nat. Rev. Drug Discov.* 1, 309–315. (*Revisão geral dos aspectos farmacológicos das proteínas quinases*)

Cook, D.N., Pisetsky, D.S., Schwartz, D.A., 2004. Toll-like receptors in the pathogenesis of human disease. *Nat. Immunol.* 5, 975–979. (*Revisão que enfatiza o papel dessa classe de tirosina quinases receptoras em muitas doenças humanas*)

Delcourt, N., Bockaert, J., Marin, P., 2007. GPCR-jacking: from a new route in RTK signalling to a new concept in GPCR activation. *Trends Pharmacol. Sci.* 28, 602–607. (*Apresenta exemplos de “comunicação cruzada” entre as vias de sinalização de GPCR e RTK*)

Hubbard, S.R., Miller, W.T., 2007. Receptor tyrosine kinases: mechanisms of activation and signaling. *Curr. Opin. Cell Biol.* 19, 117–123. (*Revisão sobre os recentes resultados estruturais mostrando o mecanismo de dimerização e sinalização de RTK*)

Ihle, J.N., 1995. Cytokine receptor signalling. *Nature* 377, 591–594.

Pawson, T., 2002. Regulation and targets of receptor tyrosine kinases. *Eur. J. Cancer* 38, S3–S10. (*Breve revisão da sinalização via RTK*)

Schenk, P.W., Snaar-Jakelska, B.E., 1999. Signal perception and transduction: the role of protein kinases. *Biochim. Biophys. Acta.* 1449, 1–24. (*Revisão geral das interações receptor-proteína quinase*)

Receptores nucleares

Bourguet, W., Germain, P., Gronemeyer, H., 2000. Nuclear receptor ligand-binding domains: three-dimensional structures, molecular interactions and pharmacological implications. *Trends Pharmacol. Sci.* 21, 381–388. (*Revisão acessível que se concentra na distinção entre os efeitos dos agonistas e os dos antagonistas ao nível molecular*)

Chawla, A., Repa, J.J., Evans, R.M., Mangelsdorf, D.J., 2001. Nuclear receptors and lipid physiology: opening the X-files. *Science* 294, 1866–1870. (*Revisão acessível que trata principalmente do papel dos receptores nucleares no metabolismo dos lipídeos*)

Falkenstein, E., Tillmann, H.C., Christ, M., et al., 2000. Multiple actions of steroid hormones – a focus on rapid non-genomic effects. *Pharm. Rev.* 52, 513–553. (*Artigo de revisão abrangente que descreve os efeitos não clássicos dos esteróides*)

Germain, P., Staels, B., Dacquet, C., Spedding, M., Laudet, V., 2006. Overview of nomenclature of nuclear receptors. *Pharmacol. Rev.* 58, 685–704. (*Revisão autorizada e abrangente que lida com a biologia do receptor, assim como com a nomenclatura. Recomendada*)

Giguere, V., 1999. Orphan nuclear receptors: from gene to function. *Endocr. Rev.* 20, 689–725. (*Para o leitor mais crítico*)

Kersten, S., Desvergne, B., Wahli, W., 2000. Roles of PPARs in health and disease. *Nature* 405, 421–424. (*Revisão geral de uma importante classe de receptores nucleares*)

Murphy, G.J., Holder, J.C., 2000. PPAR- γ agonists: therapeutic role in diabetes, inflammation and cancer. *Trends Pharmacol. Sci.* 21, 469–474. (*Registro da importância emergente dos receptores nucleares da família PPAR como alvos terapêuticos*)

Synold, T.W., Dussault, I., Forman, B.M., 2001. The orphan nuclear receptor SXR coordinately regulates drug metabolism and efflux. *Nature Med.* 7, 584–590. (*Uma pesquisa um tanto avançada que destaca o papel do receptor SXR na regulação do metabolismo de fármacos*)

Walters, M.R., Nemere, I., 2004. Receptors for steroid hormones: membrane-associated and nuclear forms. *Cell Mol. Life Sci.* 61,

2309–2321. (Uma boa discussão sobre os tipos alternativos de receptores para hormônios esteroides)

Transdução de sinais

Avruch, J., 2007. MAP kinase pathways: the first twenty years. *Biochim. Biophys. Acta.* 1773, 1150–1160. (Revisão geral curta. O primeiro de uma série de artigos sobre as MAP quinase nesse volume)

Beavo, J.A., 1995. Cyclic nucleotide phosphodiesterase. Functional implications of multiple isoforms. *Physiol. Rev.* 75, 725–748. (Registro útil dos numerosos subtipos de PDE, cujos inibidores seletivos apresentam muitos usos terapêuticos potenciais)

Bishop, A.L., Hall, R.A., 2000. Rho-GTPases and their effector proteins. *Biochem. J.* 348, 241–255. (Artigo de revisão geral sobre o sistema Rho/Rho quinase e as diversas vias e funções que ele controla)

Brzostowski, J.A., Kimmel, A.R., 2001. Signaling at zero G: G-protein-independent functions for 7TM receptors. *Trends Biochem. Sci.* 26, 291–297. (Revisão das evidências da sinalização via GPCRs que não envolve as proteínas G e que conflitam, portanto, com o dogma ortodoxo)

Clapham, D., Neer, E., 1997. G-protein $\beta\gamma$ subunits. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 37, 167–203. (Sobre a diversidade das subunidades $\beta\gamma$ da proteína G e seu papel na sinalização – as relações menos importantes das subunidades α)

Hollinger, S., Hepler, J.R., 2002. Cellular regulation of RGS proteins: modulators and integrators of G protein signaling. *Physiol. Rev.* 54,

527–559. (Descreve a natureza dessa família de proteínas que se liga às subunidades α e modula a sinalização via proteínas G em muitas situações)

Karin, M., Yamamoto, Y., Wang, M., 2004. The IKK-NF κ B system: a treasure trove for drug development. *Nat. Rev. Drug Discov.* 3, 17–26. (Descreve o fator de transcrição NF κ B, que desempenha um papel-chave na inflamação, e seu controle pelas cascatas de quinases)

Lucas, K.A., Pitari, J.M., Kazerounian, S., et al., 2000. Guanylyl cyclases and signaling by cyclic GMP. *Pharmacol. Rev.* 52, 375–414. (Revisão detalhada da guanilil ciclase e seu papel na sinalização. Aborda tanto os receptores de membrana ligados à guanilil ciclase quanto as guanilil ciclastes solúveis que respondem ao óxido nítrico etc.)

Marshall, C.J., 1996. Ras effectors. *Curr. Opin. Cell Biol.* 8, 197–204. (Registro de uma das mais importantes vias de transdução de sinais)

Nahorski, S.R., 2006. Pharmacology of intracellular signalling pathways. *Br. J. Pharmacol.* 147 (Suppl.), 38–45. (Revisão curta e útil)

Nishizuka, Y., 1988. The molecular heterogeneity of protein kinase C and its implications for cellular regulation. *Nature* 334, 661–665. (Como acima)

Vanhaesebroeck, B., Leevers, S.J., Panayotou, G., Waterfield, M.D., 1997. Phosphoinositide 3-kinases: a conserved family of signal transducers. *Trends Biochem. Sci.* 22, 267–272. (Revisão feita pelo grupo que descobriu as PI-3 quinases, resumindo os múltiplos papéis desse mecanismo de transdução de sinais – muito foi adicionado desde 1997)

Mecanismos de ação dos fármacos: aspectos celulares – excitação, contração e secreção

CONSIDERAÇÕES GERAIS

A conexão entre um fármaco que interage com um alvo molecular e seus efeitos fisiopatológicos, tais como uma alteração na concentração plasmática de glicose ou a diminuição do tamanho de um tumor, envolvem eventos no campo celular. Qualquer que seja sua função fisiológica especializada, as células geralmente compartilham o mesmo repertório de mecanismos de sinalização. Nos próximos três capítulos descrevemos os componentes desse repertório que são particularmente importantes para que se entenda a ação de um fármaco na célula. Neste capítulo, descrevemos os mecanismos que operam principalmente em uma escala de tempo curta (de milissegundos a horas), especialmente excitação, contração e secreção, que são responsáveis por muitas respostas fisiológicas; o Capítulo 5 trata dos processos mais lentos (geralmente de dias a meses), incluindo divisão, crescimento, diferenciação e morte celular, que determinam a estrutura e constituição do organismo; o Capítulo 6 descreve os mecanismos de defesa do hospedeiro.

A regulação da função celular em curto prazo depende, principalmente, dos seguintes componentes e mecanismos que regulam a concentração de Ca^{2+} livre no citosol $[\text{Ca}^{2+}]_i$ ou são regulados por ela:

- canais iônicos e transportadores na membrana plasmática
- armazenamento e liberação de Ca^{2+} pelas organelas intracelulares
- regulação Ca^{2+} -dependente de enzimas, proteínas contráteis e proteínas vesiculares.

Um tratamento mais detalhado dos tópicos apresentados neste capítulo pode ser encontrado em Nicholls *et al.* (2001), Levitan & Kaczmarek (2002) e Nestler *et al.* (2008).

Como o $[\text{Ca}^{2+}]_i$ desempenha tal papel fundamental na função celular, uma grande variedade dos efeitos dos fármacos resulta da interferência em um ou mais desses mecanismos. Se o amor faz o mundo dos seres humanos funcionar, o $[\text{Ca}^{2+}]_i$ faz o mesmo com as células. O conhecimento sobre os detalhes moleculares e celulares aumentou consideravelmente na última década, e aqui nos concentraremos nos aspectos que ajudam a explicar os efeitos dos fármacos.

REGULAÇÃO DO CÁLCIO INTRACELULAR

Desde a famosa observação casual do técnico de Sidney Ringer, que usando água da torneira, e não água destilada, para a solução nutritiva de corações isolados de sapos permitia que eles continuassem a apresentar contrações, o papel do Ca^{2+} como um regulador essencial da função celular nunca mais foi questionado. Muitos fármacos e mecanismos fisiológicos operam, direta ou indiretamente, influenciando

o $[\text{Ca}^{2+}]_i$. Consideraremos aqui os principais mecanismos pelos quais ele é regulado e, mais adiante, descrevemos como o $[\text{Ca}^{2+}]_i$ controla a função celular. O Capítulo 3 apresenta os detalhes dos componentes moleculares e alvos dos fármacos, enquanto os capítulos posteriores apresentam uma descrição dos efeitos dos fármacos na função fisiológica integrada.

O estudo da regulação do Ca^{2+} deu um passo muito grande no início da década de 1970 com o desenvolvimento das técnicas de fluorescência baseadas na fotoproteína sensível ao Ca^{2+} , a *equorina*, e de corantes como o *Fura-2*, que permitiram, pela primeira vez, que o $[\text{Ca}^{2+}]_i$ livre fosse monitorado continuamente em células vivas, com um alto nível de resolução temporal e espacial.

A maior parte do Ca^{2+} na célula em repouso está retida em organelas, especialmente no *retículo endoplasmático* (RE) ou *sarcoplasmático* (RS) e nas mitocôndrias, e o nível de $[\text{Ca}^{2+}]_i$ livre é mantido baixo, em cerca de 10^{-7}M . A concentração de Ca^{2+} no líquido tecidual, $[\text{Ca}^{2+}]_e$, é de cerca de 2,4 mM, havendo assim um grande gradiente de concentração que favorece a entrada de Ca^{2+} . A $[\text{Ca}^{2+}]_i$ é mantida baixa (a) por mecanismos de transporte ativo que ejetam o Ca^{2+} do citosol, através da membrana plasmática, e o bombeiam para o RE, e (b) pela normalmente baixa permeabilidade das membranas plasmática e do RE ao Ca^{2+} . A regulação do $[\text{Ca}^{2+}]_i$ envolve três mecanismos principais:

- controle da entrada de Ca^{2+}
- controle da extrusão de Ca^{2+}
- o movimento de Ca^{2+} entre o citosol e os locais de armazenamento intracelulares.

Esses mecanismos são descritos mais detalhadamente adiante e são resumidos na Figura 4.1 (revisões de Clapham, 2007; Berridge 2009).

MECANISMOS DE ENTRADA DE CÁLCIO

Existem quatro vias principais pelas quais o Ca^{2+} entra na célula através da membrana plasmática:

- canais de cálcio controlados por voltagem
- canais de cálcio controlados por ligantes
- canais de cálcio operados por armazenamento (SOCs, do inglês, *store-operated calcium channels*)
- troca de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ (pode funcionar nas duas direções; ver *Mecanismos de extrusão de cálcio*, a seguir).

CANAIIS DE CÁLCIO CONTROLADOS POR VOLTAGEM

O trabalho pioneiro de Hodgkin e Huxley sobre as bases iônicas do potencial de ação do nervo (ver adiante) identificou as condutâncias de Na^+ e K^+ dependentes de voltagem como seus principais participantes. Posteriormente, descobriu-se que algumas células nervosas e musculares de invertebrados podem produzir potenciais de ação dependentes de Ca^{2+} , e não de Na^+ , e foi então verificado que as células de vertebrados também possuem canais de cálcio ativados por voltagem que permitem a entrada de quantidades substanciais de Ca^{2+} na célula quando a membrana se despolariza. Esses canais de

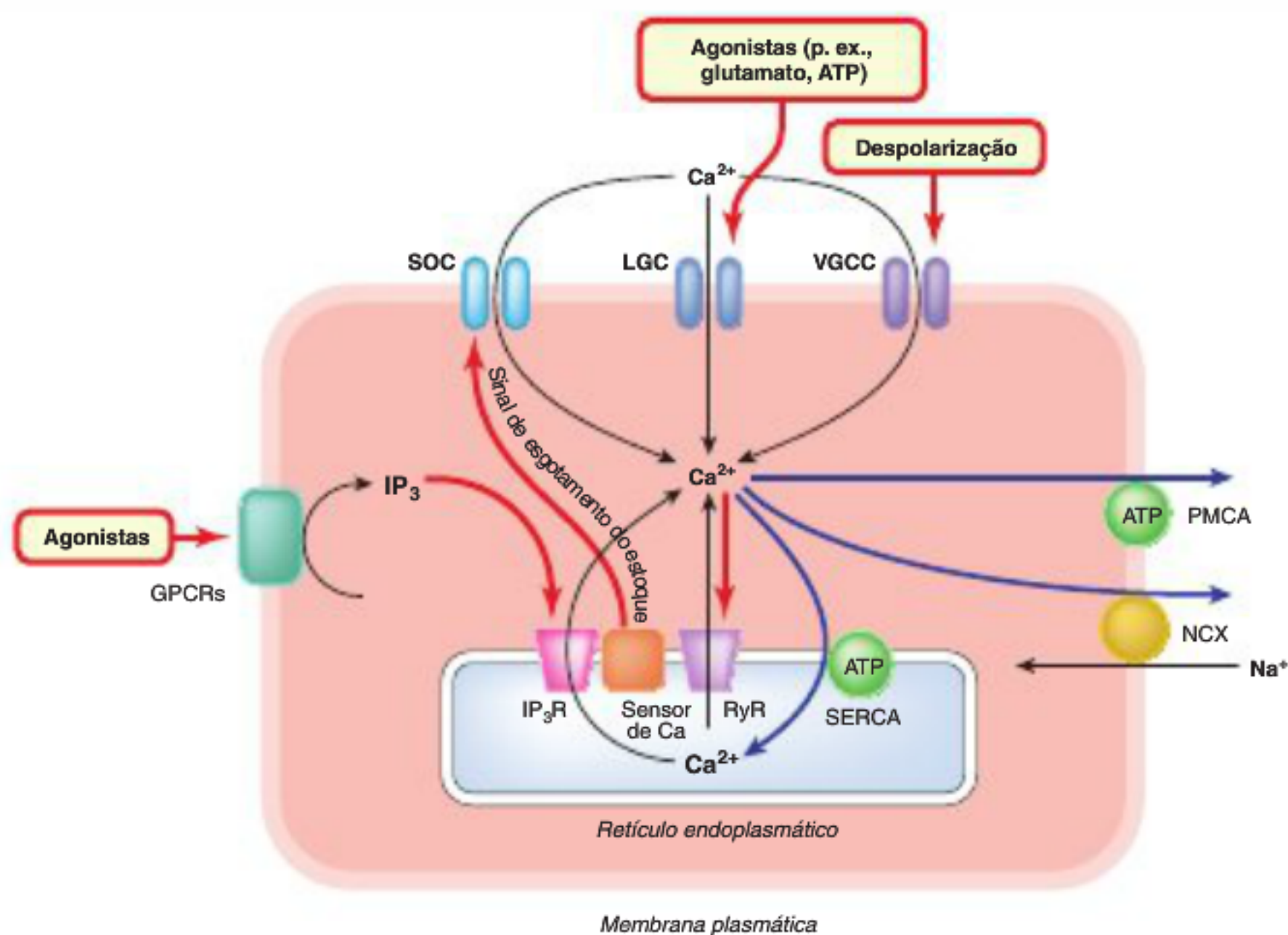


Fig. 4.1 Regulação do cálcio intracelular. Principais vias de transferência de Ca^{2+} para dentro e para fora do citosol e retículo endoplasmático em uma célula típica (ver o texto para mais detalhes). Setas pretas: rotas de entrada para o citosol. Setas azuis: rotas para fora do citosol. Setas vermelhas: mecanismos reguladores. O status do estoque de Ca^{2+} no retículo endoplasmático (ER) é monitorado pela proteína sensora Stim1, a qual interage diretamente com o canal de cálcio operado por armazenamento (SOCs, do inglês, *store-operated calcium channel*) de modo a promover entrada de Ca^{2+} quando os estoques no ER se depletam. Normalmente, a $[\text{Ca}^{2+}]_i$ é mantida em cerca de 10^{-7} mol/l na célula "em repouso". As mitocôndrias (não mostradas) também funcionam como organelas de armazenamento de Ca^{2+} , mas só liberam esse Ca^{2+} em condições patológicas, como a isquemia (ver o texto). Também existem evidências de um estoque intracelular (não mostrado) ativado pelo segundo mensageiro ácido nicotínico dinucleotídeo fosfato. GPCR, receptor acoplado à proteína G (*G-protein-coupled receptor*); IP_3 , trifosfato de inositol; IP_3R , receptor de trifosfato de inositol; LGC, canal de cálcio operado por ligante (*ligand-gated calcium channel*); NCX, transportador de troca Na^{+} - Ca^{2+} ; PMCA, Ca^{2+} -ATPase de membrana plasmática (*plasma membrane Ca^{2+} -ATPase*); RyR, receptor de rianodina; SERCA, ATPase do retículo sarcoplasmático/endoplasmático (*sarcoplasmic/endoplasmic reticulum ATPase*); VGCC, canal de cálcio operado por voltagem (*voltage-gated calcium channel*).

cálcio controlados por voltagem são altamente seletivos para o Ca^{2+} (mas também podem transportar íons Ba^{2+} , que com frequência são usados como um substituto em experimentos eletrofisiológicos), não conduzindo Na^{+} ou K^{+} ; eles estão sempre presentes em células excitáveis e fazem com que o Ca^{2+} entre na célula sempre que a membrana for despolarizada, como, por exemplo, por um potencial de ação propagado.

Uma combinação de critérios eletrofisiológicos e farmacológicos revelou cinco subtipos distintos de canais de cálcio controlados por voltagem: L, T, N, P/Q e R.¹ Os subtipos variam com relação à sua cinética de ativação e desativação, seu limiar de voltagem para ativação, sua condutância e sensibilidade aos agentes bloqueadores, conforme pode ser visto na Tabela 4.1. A base molecular dessa heterogeneidade já foi parcialmente elucidada. As principais subunidades formadoras de poros (denominadas α_1 , Fig. 3.4) apresentam pelo menos 10 subtipos moleculares, sendo associadas a outras subunidades (β , γ , δ) que também apresentam diferentes sub-

tipos. Variadas combinações dessas subunidades dão origem aos diversos subtipos fisiológicos. Em geral, os canais L são particularmente importantes na regulação da contração dos músculos cardíaco e liso (ver adiante); os canais N (e também os P/Q) estão envolvidos na liberação de neurotransmissores e hormônios, enquanto os canais T medeiam a entrada de Ca^{2+} nos neurônios, controlando, assim, diversas funções dependentes de Ca^{2+} , como a regulação de outros canais, enzimas etc. Fármacos usados na prática clínica que atuam diretamente nesses canais incluem o grupo de "antagonistas do Ca^{2+} ", formado pelas *di-hidropiridinas* (p. ex., **nifedipino**), **verapamil** e **diltiazem** (utilizados pelos seus efeitos cardiovasculares, Caps. 21 e 22) e também a **gabapentina** e a **pregabalina** (usadas no tratamento de dor e epilepsia; Caps. 41 e 44). Muitos fármacos afetam os canais de cálcio indiretamente através de sua atuação nos receptores acoplados à proteína G (Cap. 3). Várias toxinas atuam seletivamente sobre um ou outro tipo de canal de cálcio (Tabela 4.1), sendo usadas como ferramentas experimentais.

CANAIS REGULADOS POR LIGANTES

A maioria dos canais de cátions regulados por ligantes (Cap. 3) que são ativados por neurotransmissores excitatórios é relativamente não seletiva, conduzindo íons Ca^{2+} e outros

¹P e Q são tão semelhantes que eles geralmente são considerados em conjunto. A terminologia é menos do que poética: o L significa de longa duração; T, significa transitório; N, nem de longa duração nem transitório; e P, Q e R são os demais na ordem alfabética, tendo-se omitido a letra O.

Tabela 4.1 Tipos e funções dos canais de cálcio

Controlado por:	Principais tipos	Características	Localização e função	Efeitos dos fármacos
Voltagem	L	Limiar de ativação alto. Inativação lenta	Membrana plasmática em muitas células Principal fonte de Ca^{2+} para a contração dos músculos liso e cardíaco	Bloqueado por di-hidropiridinas , verapamil , diltiazem . Calciseptina (peptídeo de veneno de serpente) Ativado por BayK 8644
	N	Limiar de ativação baixo Inativação lenta	Principal fonte de Ca^{2+} para a liberação de transmissores pelas terminações nervosas	Bloqueado pela ω - conotoxina . (componente do veneno do caracol marinho Conus) e ziconotida (preparação comercializada de ω -conotoxina usada no controle da dor) (Cap. 41)
	T	Limiar baixo Inativação rápida	Distribuição ampla. Importante no marca-passo cardíaco e nos átrios (tem participação em arritmias), e também nos padrões de disparo neuronal	Bloqueado pelo mibefradil
	P/Q	Limiar de ativação baixo Inativação lenta	Terminações nervosas Liberação de transmissores	Bloqueado pela ω - agatoxina (componente do veneno da aranha de teia-em-funil)
	R	Limiar baixo Inativação rápida	Neurônios e dendritos Controle de padrões de disparo	
Trifosfato de inositol	Receptor IP_3		Localizado no retículo endoplasmático/ sarcoplasmático Medeia a liberação de Ca^{2+} produzida pela ativação de GPCR	Não é alvo direto de fármacos São conhecidos alguns bloqueadores experimentais Responde a agonistas e antagonistas do GPCR em diversas células
Ca^{2+}	Receptor de rianodina	Ativado diretamente no músculo estriado através do receptor de di-hidropiridinas dos túbulos T	Localizado no retículo endoplasmático/ sarcoplasmático Medeia a liberação de Ca^{2+} evocada pelo Ca^{2+} no músculo Também é ativado pelo segundo mensageiro ADP cíclico-ribose	Ativado pela caféina (altas concentrações) Bloqueado pela rianodina . Mutações podem levar à hipertermia maligna induzida por fármacos
Depleção de estoques	Canais operados por armazenamento	Ativado por sensor proteico que monitora o nível dos estoques de Ca^{2+} no retículo endoplasmático	Localizado na membrana plasmática	Ativado indiretamente por agentes que depletam os estoques intracelulares (p. ex., agonistas do GPCR, tapsigargina) Não é alvo direto de fármacos

cátions. Nesse aspecto, o mais importante é o receptor de glutamato do tipo NMDA (Cap. 37), que apresenta permeabilidade ao Ca^{2+} particularmente alta, sendo contribuinte de grande importância para a captação de Ca^{2+} pelos neurônios pós-sinápticos (e também pelas células gliais) no sistema nervoso central. A ativação desse receptor pode facilitar uma entrada de Ca^{2+} tão grande que a célula morre, principalmente pela ativação de proteases dependentes de Ca^{2+} , mas também pela ativação da *apoptose* (Cap. 5). Esse mecanismo, chamado *excitotoxicidade*, provavelmente participa de diversas doenças neurodegenerativas (Cap. 39).

Por muitos anos houve discussões sobre a existência de “canais operados por receptores” no músculo liso que respondem diretamente a mediadores como a epinefrina (adrenalina), acetilcolina e histamina. Atualmente estima-se (Berridge, 2009) que o receptor P2x (Cap. 3), ativado pelo ATP, é o único exemplo de um verdadeiro canal operado por ligantes no músculo liso, constituindo uma importante porta de entrada para o Ca^{2+} . Como mencionado anteriormente, muitos mediadores atuam em receptores ligados à proteína G e afetam indiretamente a entrada de Ca^{2+} , principalmente regulando os canais de cálcio ou de potássio controlados por voltagem.

CANais DE CÁLCIO OPERADOS POR ARMAZENAMENTO (SOCs)

Os SOCs são canais de muito baixa condutância localizados na membrana plasmática que se abrem para permitir a entrada quando as reservas no RE estão reduzidas, porém não são sensíveis ao $[\text{Ca}^{2+}]_i$ citosólico. Recentemente, verificou-se que o vínculo entre o RE e a membrana plasmática — que por longo tempo foi um quebra-cabeças — envolve uma proteína sensora de cálcio (*Stim1*) da membrana do RE, a qual se conecta diretamente à proteína do canal (*Orai1*) da membrana plasmática (Clapham, 2007).

Da mesma forma que os canais do RE e do RS, esses canais podem amplificar o aumento do $[\text{Ca}^{2+}]_i$, graças à liberação do Ca^{2+} dos locais de armazenamento. Por enquanto, conhecemos apenas compostos experimentais capazes de bloquear esses canais, mas os pesquisadores estão tentando desenvolver bloqueadores específicos para uso terapêutico como relaxantes da musculatura lisa.

MECANISMOS DE EXTRUSÃO DE CÁLCIO

O transporte ativo de Ca^{2+} para fora da célula, através da membrana plasmática, e para dentro da célula, através da

membrana do RE ou do RS, depende da atividade de uma ATPase dependente de Ca^{2+} distinta, semelhante à ATPase² dependente de Na^+/K^+ que bombeia Na^+ para fora da célula em troca de K^+ . A **tapsigargina** (derivada da planta mediterrânea *Thapsia garganica*) bloqueia especificamente a bomba do RE, levando à perda de Ca^{2+} do RE. É uma ferramenta experimental útil, porém sem significado terapêutico.

O cálcio também é retirado da célula em troca pelo Na^+ pelo mecanismo de troca $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$. Esse transportador já foi identificado e clonado e (como era de se esperar) tem diversos subtipos moleculares cujas funções ainda não são conhecidas. O transportador transfere três íons de Na^+ em troca de um íon de Ca^{2+} , produzindo uma corrente resultante de despolarização enquanto transporta o Ca^{2+} . O gradiente eletroquímico do Na^+ , e não a hidrólise de ATP, fornece a energia para a extrusão de Ca^{2+} . Isso significa que uma redução no gradiente de concentração de Na^+ , decorrente da entrada desse íon, reduz a extrusão de Ca^{2+} pelo transportador, levando a um aumento secundário na $[\text{Ca}^{2+}]_i$, um mecanismo que é particularmente importante no músculo cardíaco (Cap. 21). A **digoxina**, que inibe a extrusão de Na^+ , atua no músculo cardíaco dessa maneira (Cap. 21), levando ao aumento do $[\text{Ca}^{2+}]_i$.

MECANISMOS DE LIBERAÇÃO DE CÁLCIO

Existem dois tipos principais de canais de cálcio na membrana do RE e do RS que desempenham um papel importante no controle da liberação de Ca^{2+} dessas reservas.

- O **receptor de trifosfato de inositol** (IP_3R) é ativado pelo trifosfato de inositol (IP_3), um segundo mensageiro produzido pela ação de diversos ligantes nos receptores acoplados à proteína G (Cap. 3). O IP_3R é um canal iônico regulado por ligante, apesar de sua estrutura molecular ser diferente da estrutura dos canais regulados por ligantes da membrana plasmática (Mikoshiba, 2007). Esse é o principal mecanismo pelo qual a ativação dos receptores acoplados à proteína G leva a um aumento do $[\text{Ca}^{2+}]_i$.
- O **receptor de rianodina** (RyR, do inglês, *ryanodine receptor*) é assim chamado porque foi identificado inicialmente através do bloqueio específico causado pelo alcaloide vegetal **rianodina**. Ele é particularmente importante no músculo esquelético, onde existe um acoplamento direto entre os RyRs do RS e os **receptores de di-hidropiridina** dos túbulos T (ver adiante); esse acoplamento resulta na liberação de Ca^{2+} após um potencial de ação na fibra muscular. Os receptores de rianodina também estão presentes em outros tipos de células que não possuem túbulos T; eles são ativados por uma pequena elevação no $[\text{Ca}^{2+}]_i$, produzindo o efeito conhecido como **liberação de cálcio induzida por cálcio** (CICR, do inglês, *calcium-induced calcium release*), que amplifica o sinal de Ca^{2+} produzido por outros mecanismos, tais como a abertura de canais de cálcio na membrana plasmática. A CICR significa que a liberação tende a ser regenerativa, pois uma emissão inicial libera mais Ca^{2+} , resultando em “picos” ou “ondas” localizados de liberação de Ca^{2+} (Berridge, 1997).

A função dos IP_3Rs e RyRs é modulada por uma variedade de outros sinais intracelulares (Berridge *et al.*, 2003) que afeta a magnitude e o padrão espaço-temporal dos sinais de Ca^{2+} . Técnicas de visualização por fluorescência revelaram um nível de complexidade de sinais de Ca^{2+} extraordinário, mas são necessários mais estudos para desvendar a importância desse padrão em relação aos mecanismos fisiológicos e farmacológicos. A **cafeína** aumenta a sensibilidade dos RyRs

ao Ca^{2+} , causando sua liberação do RS, até mesmo com níveis de $[\text{Ca}^{2+}]_i$ de repouso. Isso é utilizado experimentalmente, mas raramente ocorre em seres humanos, pois os outros efeitos farmacológicos da cafeína (Cap. 47) ocorrem em doses muito menores. O bloqueio causado pelo **dantroleno**, um composto relacionado à rianodina, é usado terapêuticamente para aliviar o espasmo muscular que ocorre na *hipertermia maligna* (Cap. 40), uma condição rara associada a anormalidades hereditárias da proteína RyR. Por enquanto são poucos os exemplos de fármacos que afetam diretamente esses mecanismos de liberação de Ca^{2+} .

A Figura 4.2 mostra um sinal típico do $[\text{Ca}^{2+}]_i$ resultante da ativação de um receptor acoplado à proteína G. A resposta produzida na ausência de Ca^{2+} extracelular representa a liberação de Ca^{2+} intracelular. A resposta maior e mais prolongada, que ocorre na presença de Ca^{2+} extracelular, mostra a contribuição da entrada de Ca^{2+} mediada pelo SOC. Os diversos mecanismos de retroalimentação (*feedback*) positiva e negativa que regulam o $[\text{Ca}^{2+}]_i$ dão origem a uma variedade de padrões oscilatórios temporais e espaciais (Fig. 4.2B), que são responsáveis pela atividade rítmica espontânea na musculatura lisa e em células nervosas (Berridge, 2009).

OUTROS SEGUNDOS MENSAGEIROS

▼ Dois metabólitos intracelulares, a **ADP-ribose cíclica** (ADPRc) e o **ácido nicotínico dinucleotídeo fosfato** (NAADP; Fliegert *et al.*, 2007), formados pelas coenzimas ubíquas nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD) e NAD fosfato, também afetam a sinalização do Ca^{2+} . A ADPRc aumenta a sensibilidade dos RyRs ao Ca^{2+} , aumentando o “ganho” do efeito CICR. O NAADP libera Ca^{2+} dos lisossomos por ativação de canais de cálcio que ainda não foram identificados, mas que são evidentemente distintos do IP_3R e RyR.

Os níveis desses mensageiros nas células dos mamíferos podem ser regulados principalmente em resposta a alterações no estado metabólico da célula, apesar de os detalhes ainda não terem sido esclarecidos. A sinalização anormal de Ca^{2+} está envolvida em muitas condições fisiopatológicas, como a morte celular por isquemia, alterações endócrinas e arritmias cardíacas, em que o papel do ADPRc e NAADP e sua interação com outros mecanismos que regulam o $[\text{Ca}^{2+}]_i$ estão, atualmente, sob intensa investigação (Berridge *et al.*, 2003).

PAPEL DAS MITOCÔNDRIAS

▼ Em condições normais, as mitocôndrias acumulam Ca^{2+} passivamente, como resultado do potencial intramitocondrial, que é fortemente negativo em relação ao citosol. Essa negatividade é mantida pela extrusão ativa de prótons, sendo perdida — e assim liberando Ca^{2+} no citosol — se o ATP da célula se esgota, como ocorre, por exemplo, na hipóxia. Isso só ocorre em casos extremos, e a liberação de Ca^{2+} resultante contribui para a citotoxicidade associada a distúrbios metabólicos graves. A morte celular resultante da isquemia cerebral ou isquemia coronariana (Caps. 21 e 39) envolve esse mecanismo, além de outros que contribuem para um aumento excessivo de $[\text{Ca}^{2+}]_i$.

CALMODULINA

O cálcio controla funções celulares graças à sua habilidade de regular a atividade de diversas proteínas, incluindo as enzimas (particularmente as quinases e fosfatases), canais, transportadores, fatores de transcrição, proteínas das vesículas sinápticas e muitas outras. Na maioria dos casos, uma proteína ligante de Ca^{2+} serve de intermediária entre o Ca^{2+} e a proteína funcional que está sendo regulada. Das proteínas ligantes, a mais conhecida é a **calmodulina** (Clapham, 2007), uma proteína ubíqua. Ela regula pelo menos 40 proteínas funcionais diferentes — um modulador realmente poderoso. A calmodulina é um dímero com quatro sítios de ligação de Ca^{2+} . Quando todos estão ocupados, ela sofre uma alteração conformacional, expondo um domínio hidrofóbico “aderente”, que atrai e mantém unidas muitas proteínas, afetando assim suas propriedades funcionais.

²Clapham (2007) compara essas bombas a Sísifo, encarregado de empurrar uma pedra para cima de uma montanha (também consumindo ATP, sem dúvida), apenas para que ela rolasse montanha abaixo novamente.

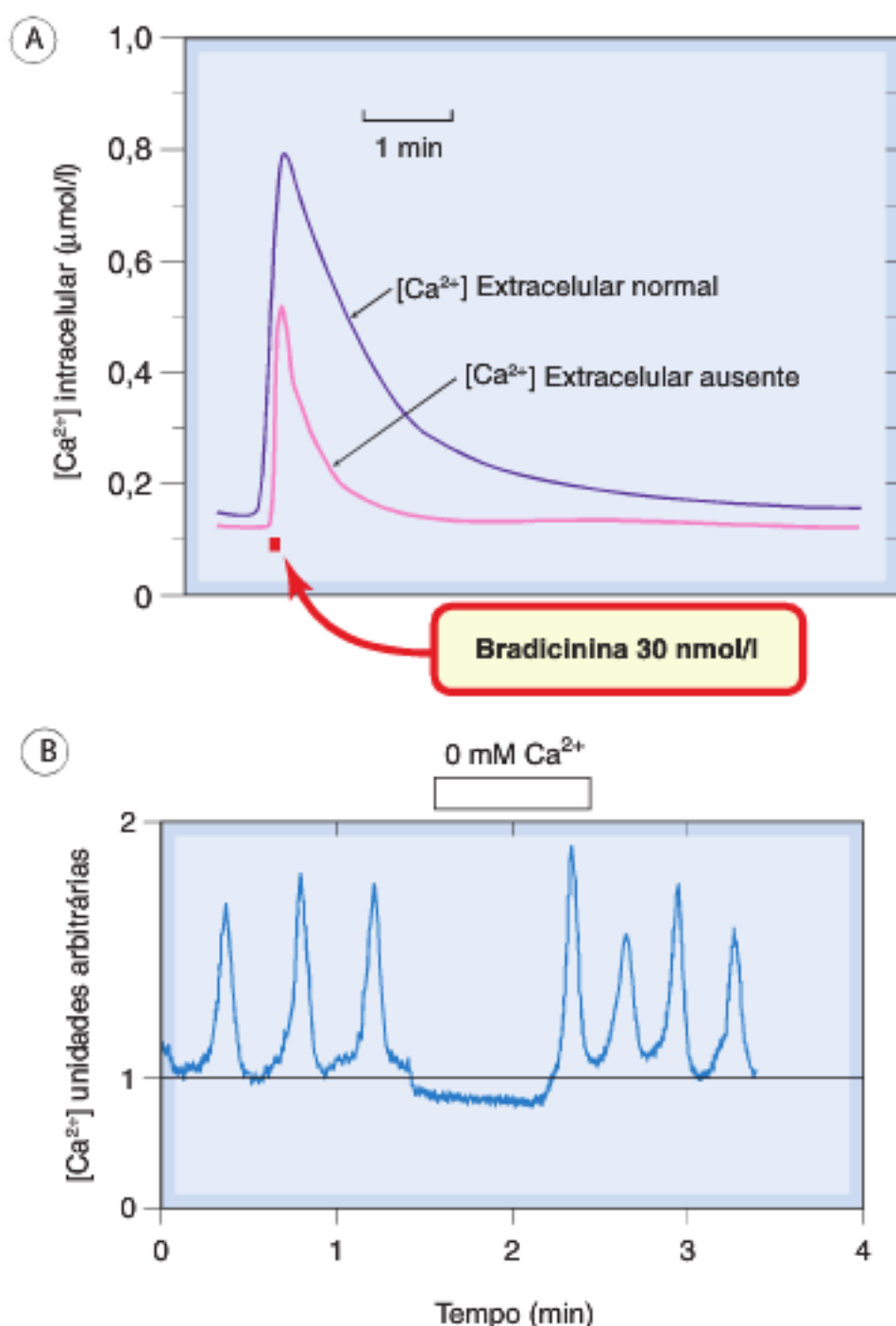


Fig. 4.2 [A] Aumento na concentração de cálcio intracelular em resposta à ativação de receptor. Os registros foram obtidos de um único neurônio sensitivo de rato cultivado em cultura de tecido. As células foram expostas ao indicador fluorescente de Ca^{2+} , o Fura-2, e o sinal emitido por uma única célula foi monitorado com um microscópio de fluorescência. Uma breve exposição à bradicinina, um peptídeo que excita os neurônios sensitivos (Cap. 41), causa um aumento transitório na $[\text{Ca}^{2+}]_i$ a partir do valor de repouso, que é cerca de 150 nmol/l. Quando o Ca^{2+} é removido da solução extracelular, ainda ocorre o aumento do $[\text{Ca}^{2+}]_i$ induzido pela bradicinina, mas é de menor monta e dura menos. A resposta na ausência da Ca^{2+} extracelular representa a liberação do Ca^{2+} intracelular armazenado, resultante da produção intracelular de trifosfato de inositol. Acredita-se que a diferença entre essa resposta e a resposta mais acentuada, que ocorre na presença de Ca^{2+} extracelular, represente a entrada desse íon através de canais de íons operados por armazenamento presentes na membrana plasmática. (Figura gentilmente cedida por G. M. Burgess e A. Forbes, Novartis Institute for Medical Research.)

[B] Oscilações espontâneas de cálcio em células marca-passo da uretra de coelho que regulam as contrações rítmicas da musculatura lisa. Os sinais cessam quando o Ca^{2+} extracelular é removido, mostrando o envolvimento da ativação dos canais de Ca^{2+} de membrana no mecanismo. (De McHale *et al.* 2006 J Physiol 570:23–28.)

Regulação do cálcio

- A concentração intracelular de Ca^{2+} , $[\text{Ca}^{2+}]_i$, é criticamente importante como regulador da função celular.
- O nível do Ca^{2+} intracelular é determinado pela (a) entrada de Ca^{2+} ; (b) extrusão de Ca^{2+} e (c) troca de Ca^{2+} entre o citosol, retículo endoplasmático (RE) e mitocôndrias.
- A entrada de cálcio se dá por diversas vias, incluindo os canais de cálcio controlados por voltagem e por ligantes e a troca $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$.
- A extrusão de cálcio depende principalmente da bomba de Ca^{2+} dependente de ATP.
- Os íons cálcio são armazenados pelo RE ou pelo retículo sarcoplasmático (RS), dos quais são liberados em resposta a diversos estímulos.
- Os íons de cálcio são liberados dos estoques do RE/RS pelo (a) segundo mensageiro trifosfato de inositol atuando nos receptores de trifosfato de inositol ou (b) aumento de $[\text{Ca}^{2+}]_i$, que atua nos receptores de rianodina, um mecanismo conhecido como liberação de Ca^{2+} induzida pelo Ca^{2+} .
- Outros segundos mensageiros, como a ADP-ribose cíclica e o ácido nicotínico dinucleotídeo fosfato, também promovem a liberação de Ca^{2+} dos locais de armazenamento.
- A depleção dos estoques de Ca^{2+} do RE/RS promove a entrada de Ca^{2+} pela membrana plasmática, através de canais sensíveis aos estoques.
- Os íons cálcio afetam muitos aspectos da função celular ligando-se a proteínas, como a calmodulina, que, por sua vez, se ligam a outras proteínas e regulam suas funções.

maioria dos neurônios e células musculares (incluindo os músculos estriado, cardíaco e liso) e de muitas células de glândulas endócrinas. Nos neurônios e nas células musculares, a capacidade do potencial de ação, depois de iniciado, de se propagar para todas as partes da membrana celular e, geralmente, de se disseminar para as células vizinhas, explica a importância da excitação da membrana na sinalização intra e intercelular. No sistema nervoso, e no músculo estriado, a propagação do potencial de ação é o mecanismo responsável pela comunicação por longas distâncias a uma grande velocidade, indispensável para seres grandes que se movem rapidamente. Nos músculos cardíaco e liso, assim como em alguns neurônios centrais, ocorre uma atividade espontânea e rítmica. Nas células glandulares, o potencial de ação, onde ele ocorre, amplifica o sinal que faz com que a célula secrete seu conteúdo. Em cada tipo de tecido as propriedades do processo de excitação refletem as características especiais dos canais iônicos que são responsáveis pelo processo. A natureza molecular dos canais iônicos e sua importância como alvo de fármacos são tratadas no Capítulo 3; aqui discutiremos os processos celulares que dependem primariamente da função dos canais iônicos. Para mais detalhes, ver Hille (2001).

EXCITAÇÃO

A palavra excitabilidade descreve a capacidade de uma célula em apresentar uma resposta elétrica regenerativa do tipo tudo ou nada em resposta à despolarização de sua membrana, conhecida como potencial de ação. É característica da

CÉLULA “EM REPOUSO”

A célula em repouso na realidade não está em repouso, mas sim bastante ativa, controlando o *status* do seu meio interno, o que requer um suprimento contínuo de energia. Em relação aos tópicos discutidos neste capítulo, as seguintes características são particularmente importantes:

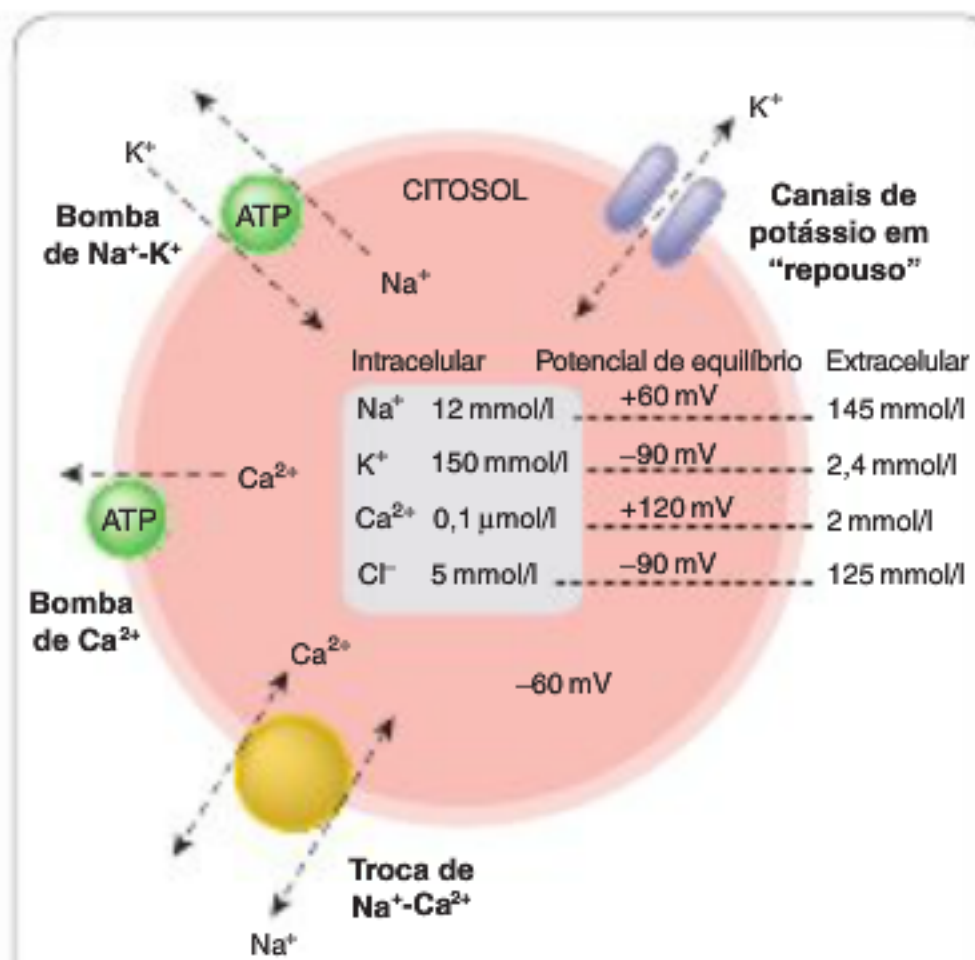


Fig. 4.3 Diagrama simplificado do equilíbrio iônico de uma célula típica em "repouso". Os principais mecanismos de transporte que mantêm os gradientes iônicos através da membrana plasmática são as bombas de Na⁺-K⁺ e de Ca²⁺ dependentes de ATP e o transportador de troca Na⁺-Ca²⁺. A membrana é relativamente permeável ao K⁺, pois os canais de potássio estão abertos na célula em repouso, mas impermeável a outros cátions. As concentrações desiguais de íons nos dois lados da membrana dão origem aos "potenciais de equilíbrio" mostrados. O potencial de repouso da membrana, tipicamente de cerca de -60 mV, mas que difere entre os diferentes tipos de células, é determinado pelos potenciais de equilíbrio, pelas permeabilidades aos diversos íons envolvidos e pelo efeito "eletrogênico" dos transportadores. Por simplicidade, os ânions e outros íons, como os prótons, não são representados, apesar de desempenharem papel importante em muitos tipos de células.

- o potencial de membrana
- a permeabilidade da membrana plasmática a diferentes íons
- a concentração intracelular dos íons, especialmente o [Ca²⁺]_i.

Em condições de repouso, todas as células mantêm um potencial interno negativo, entre -30 mV e -80 mV, dependendo do tipo de célula. Isso ocorre porque (a) a membrana é relativamente impermeável ao Na⁺ e (b) íons Na⁺ são ativamente transportados para fora da célula em troca de K⁺ por um transportador dependente de energia, a bomba de sódio (ou Na⁺-K⁺ ATPase). Com isso, a concentração intracelular de K⁺, [K⁺]_i, é maior do que a extracelular, enquanto a de Na⁺, [Na⁺]_i, é menor. Em muitas células, outros íons, especialmente o Cl⁻, também são transportados ativamente e distribuídos de forma desigual nos dois lados da membrana. Em muitos casos (p. ex., nos neurônios), a permeabilidade da membrana ao K⁺ é relativamente alta e o potencial de membrana permanece entre -60 mV e -80 mV, próximo ao potencial de equilíbrio do K⁺ (Fig. 4.3). Em outras células (p. ex., músculo liso), os ânions desempenham um papel mais importante e o potencial de membrana geralmente é menor (-30 a -50 mV), sendo menos dependente do K⁺.

EVENTOS ELÉTRICOS E IÔNICOS RESPONSÁVEIS PELO POTENCIAL DE AÇÃO

Nosso conhecimento atual da excitabilidade elétrica repousa solidamente nos trabalhos de Hodgkin, Huxley e Katz em

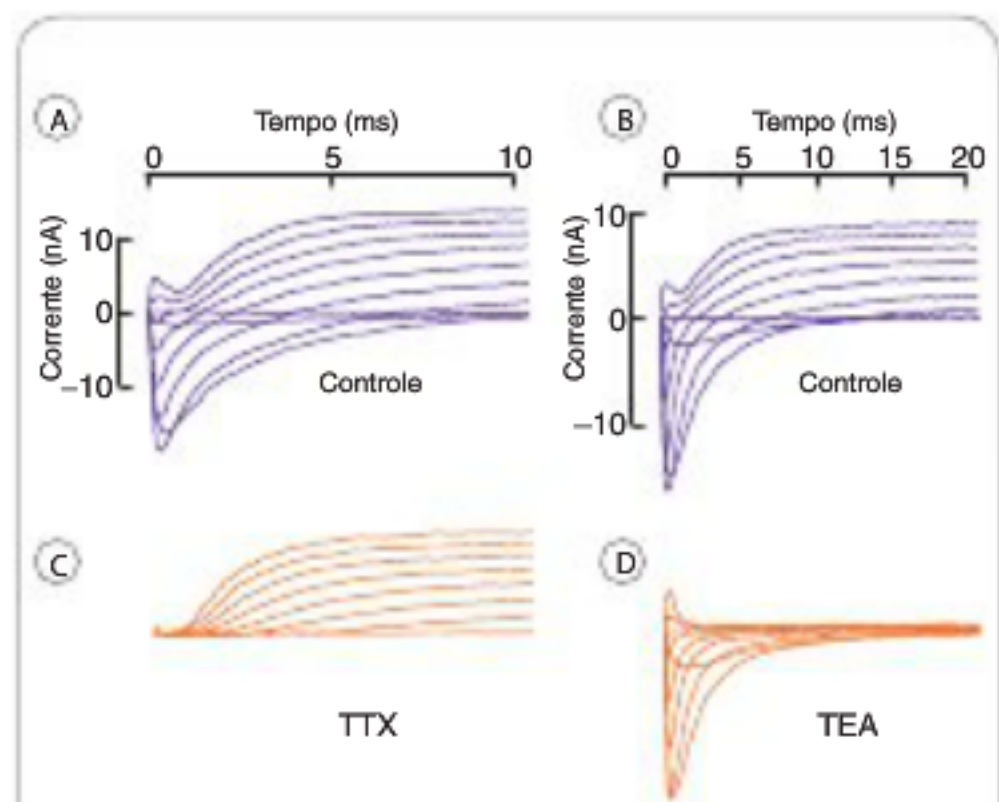


Fig. 4.4 Separação das correntes de sódio e potássio na membrana do nervo. Registros com clampeamento de voltagem no nó de Ranvier de uma fibra nervosa isolada de sapo. No tempo 0, o potencial de membrana foi paulatinamente elevado a um nível de despolarização, variando de -60 mV (traçado inferior em cada série) a +60 mV (traçado superior em cada série), em incrementos de 15 mV. [A] [B] Registro de controle de duas fibras nervosas. [C] Efeito da tetrodotoxina (TTX) que abole as correntes de Na⁺. [D] Efeito do tetraetilamônio (TEA) que abole as correntes de K⁺. (De Hille B, 1970. Ionic channels in nerve membranes. Prog Biophys Mol Biol 21:1-32.)

axônios de lula publicados em 1949-1952. Seus experimentos (Katz, 1966) mostraram a existência de canais de íons controlados por voltagem (ver anteriormente) e demonstraram que o potencial de ação é gerado pela combinação de dois processos:

1. um aumento rápido e transitório da permeabilidade ao Na⁺ que ocorre quando a membrana é despolarizada além de aproximadamente -50 mV
2. um aumento mais lento e sustentado da permeabilidade ao K⁺.

Em razão da desigualdade nas concentrações de Na⁺ e K⁺ nos dois lados da membrana, um aumento na permeabilidade ao Na⁺ produz uma corrente de entrada (despolarizante) de íons Na⁺, enquanto um aumento na permeabilidade ao K⁺ causa uma corrente de saída desse íon. A independência dessas duas correntes pode ser claramente demonstrada usando-se fármacos que bloqueiam os canais de sódio e de potássio, como mostra a Figura 4.4. Durante a gênese ou propagação fisiológica do impulso nervoso, o primeiro evento é uma pequena despolarização da membrana produzida pela ação de um transmissor ou pela aproximação de um potencial de ação passando pelo axônio. Em consequência, abrem-se os canais de sódio, permitindo a entrada de Na⁺, o que despolariza a membrana mais ainda. Esse é, portanto, um processo regenerativo, e o aumento da permeabilidade ao Na⁺ é suficiente para que o potencial de membrana fique próximo ao E_{Na}. O aumento da condutância de Na⁺ é transitório, pois os canais são rapidamente desativados e a membrana retorna ao seu estado de repouso.

Em muitos tipos de células, incluindo a maioria das células nervosas, a abertura de canais de potássio dependentes de voltagem contribui para a repolarização. Esses canais funcionam da mesma maneira que os canais de sódio, mas a cinética de sua ativação é cerca de 10 vezes mais lenta, e eles não são totalmente desativados. Isso significa que os canais de potássio abrem mais tarde do que os canais de sódio, contribuindo para o término rápido do potencial de ação. A Figura 4.5 mostra o comportamento dos canais de sódio e potássio durante o potencial de ação.

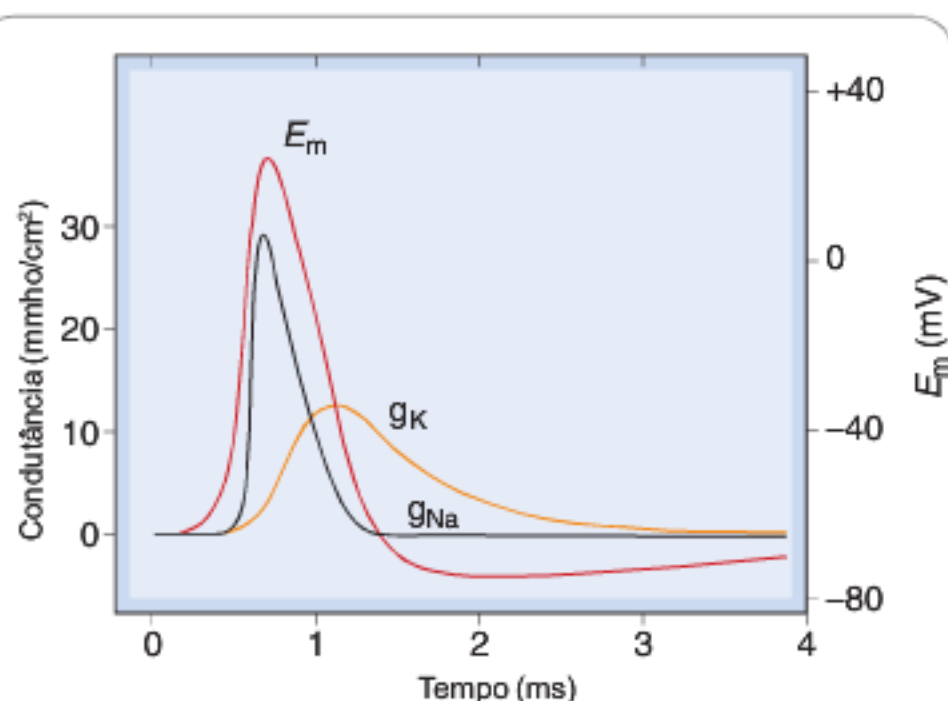


Fig. 4.5 Comportamento dos canais de sódio e potássio durante a condução de um potencial de ação. Ocorre a abertura rápida dos canais de sódio na fase de ascensão do potencial de ação. A abertura tardia dos canais de potássio e a inativação dos canais de sódio causam a repolarização. E_m potencial de membrana; g_{Na} , g_K condutância da membrana ao Na^+ e K^+ .

O mecanismo anterior, baseado no trabalho de Hodgkin e Huxley, realizado há 60 anos, envolve somente os canais de Na^+ e K^+ . Os canais de cálcio controlados por voltagem (Hille, 2001) foram descobertos posteriormente (Fig. 4.1). Eles funcionam basicamente da mesma maneira que os canais de sódio; contribuem para a geração do potencial de ação em muitas células, especialmente as células cardíacas e musculares lisas, mas também nos neurônios e nas células secretoras. A entrada de Ca^{2+} através dos canais de cálcio controlados por voltagem desempenha um papel muito importante na sinalização intracelular, como descrito anteriormente.

FUNÇÃO DOS CANAIS

Os padrões de disparo das células excitáveis variam amplamente. As fibras musculares esqueléticas estão em repouso, a não ser que sejam estimuladas pela chegada de um impulso nervoso à junção neuromuscular. As fibras musculares cardíacas disparam espontaneamente a uma frequência regular (Cap. 21). Em condições normais, os neurônios podem ficar em repouso ou podem se despolarizar espontaneamente, regularmente ou em salvas; as células musculares lisas apresentam uma variedade semelhante de padrões de disparo. A frequência com que potenciais de ação ocorrem nas diversas células também varia muito, desde 100 Hz ou mais nos neurônios de condução rápida, até apenas cerca de 1 Hz, nas células musculares cardíacas. Essas grandes variações funcionais refletem as diferentes características dos canais de íons expressos nos diversos tipos celulares. As flutuações rítmicas de $[Ca^{2+}]_i$ fundamentam os diferentes padrões de disparo que ocorrem nos diferentes tipos celulares (Berridge, 2009).

Fármacos que alteram as características do canal, seja interagindo diretamente com o canal ou indiretamente, através de segundos mensageiros, afetam a função de muitos sistemas orgânicos, incluindo os sistemas nervoso, cardiovascular, endócrino, respiratório e reprodutor, sendo um tema frequente neste livro. Aqui descrevemos alguns mecanismos-chave envolvidos na regulação das células excitáveis.

Em geral, os potenciais de ação são iniciados por correntes na membrana que causam a despolarização da célula. Essas correntes podem ser produzidas pela atividade sináptica, pela aproximação de um potencial de ação vindo de outra

parte da célula, por um estímulo sensorial ou pela atividade espontânea de um *marca-passo*. A tendência dessas correntes para iniciar um potencial de ação é governada pela *excitabilidade* da célula, que depende principalmente do estado (a) dos canais de sódio e/ou cálcio controlados por voltagem e (b) dos canais de potássio da membrana em repouso. Qualquer evento que aumente o número de canais de sódio ou cálcio disponíveis, ou que reduza seu limiar de ativação, tende a aumentar a excitabilidade, enquanto, aumentando a condutância de repouso ao K^+ , ela se reduz. Agentes que fazem o inverso, bloqueando os canais ou interferindo na sua abertura, terão o efeito oposto. As Figuras 4.6 e 4.7 e a Tabela 4.1 apresentam alguns exemplos. As mutações herdadas nas proteínas dos canais são responsáveis por uma grande variedade (a maioria rara) de distúrbios neurológicos e outras alterações genéticas (Ashcroft, 2000, 2006).

USO-DEPENDÊNCIA E VOLTAGEM-DEPENDÊNCIA

▼ Os canais controlados por voltagem existem em três estados funcionais (Fig. 4.8): *em repouso* (durante o potencial de repouso normal eles permanecem fechados), *ativado* (a despolarização breve favorece sua abertura) e *inativado* (estado de bloqueio devido a uma oclusão tipo alcapão na abertura do canal, efetuada por um apêndice móvel situado na porção intracelular da proteína do canal). Muitos canais de sódio ficam no estado inativado depois da passagem do potencial de ação; depois que o potencial de membrana retorna a seu valor de repouso, os canais inativados demoram para retornar ao estado de repouso, ficando assim disponíveis para nova ativação. Enquanto isso, a membrana está temporariamente *refratária*. Cada potencial de ação faz com que os canais passem por esse ciclo de três estados. A duração do período refratário determina a frequência máxima dos potenciais de ação. Fármacos que bloqueiam os canais de sódio, como os anestésicos locais (Cap. 42), medicamentos antiarrítmicos (Cap. 21) e antiepiléticos (Cap. 44), normalmente apresentam uma afinidade seletiva para um desses estados funcionais do canal, e, em sua presença, a proporção de canais no estado de alta afinidade é aumentada. Fármacos que se ligam fortemente aos canais inativados, favorecendo a adoção desse estado, são particularmente importantes, pois prolongam o período refratário, reduzindo a frequência máxima de geração dos potenciais de ação. Esse tipo de bloqueio é chamado *uso-dependente* porque a ligação desses fármacos aumenta em função da frequência de disparo do potencial de ação, que governa a taxa pela qual os canais inativados — e, consequentemente, sensíveis ao fármaco — são gerados. Isso é importante para alguns fármacos antiarrítmicos (Cap. 21) e antiepiléticos (Cap. 44), pois disparos de alta frequência podem ser inibidos sem afetar a excitabilidade em frequências normais. Os fármacos que bloqueiam rapidamente os canais de sódio em repouso (p. ex., anestésicos locais, Cap. 42) previnem a excitação tanto em frequências baixas quanto altas.

Em sua maioria, os fármacos que bloqueiam os canais de sódio são catiônicos no pH fisiológico, sendo afetados pelo gradiente de voltagem através da membrana celular. Eles bloqueiam o canal pela face interna da membrana, de forma que sua ação bloqueadora é favorecida pela despolarização. Esse fenômeno, conhecido como *voltagem-dependência*, também é relevante para a ação de fármacos antiarrítmicos e antiepiléticos, porque as células responsáveis pela arritmia ou atividade convulsivante geralmente estão um pouco despolarizadas, sendo bloqueadas mais fortemente do que as células “sadias”. Considerações semelhantes aplicam-se aos fármacos que bloqueiam os canais de potássio ou de cálcio, mas sabemos menos sobre a importância da dependência do uso e da voltagem em relação a esses canais do que em relação aos canais de sódio.

CANais DE SÓDIO

Na maioria das células excitáveis, a corrente de entrada regenerativa que inicia o potencial de ação resulta da ativação de canais de sódio controlados por voltagem. Os estudos iniciais de Hodgkin e Huxley com clampeamento de voltagem no axônio gigante de lula, descritos anteriormente, revelaram as propriedades funcionais essenciais desses canais.

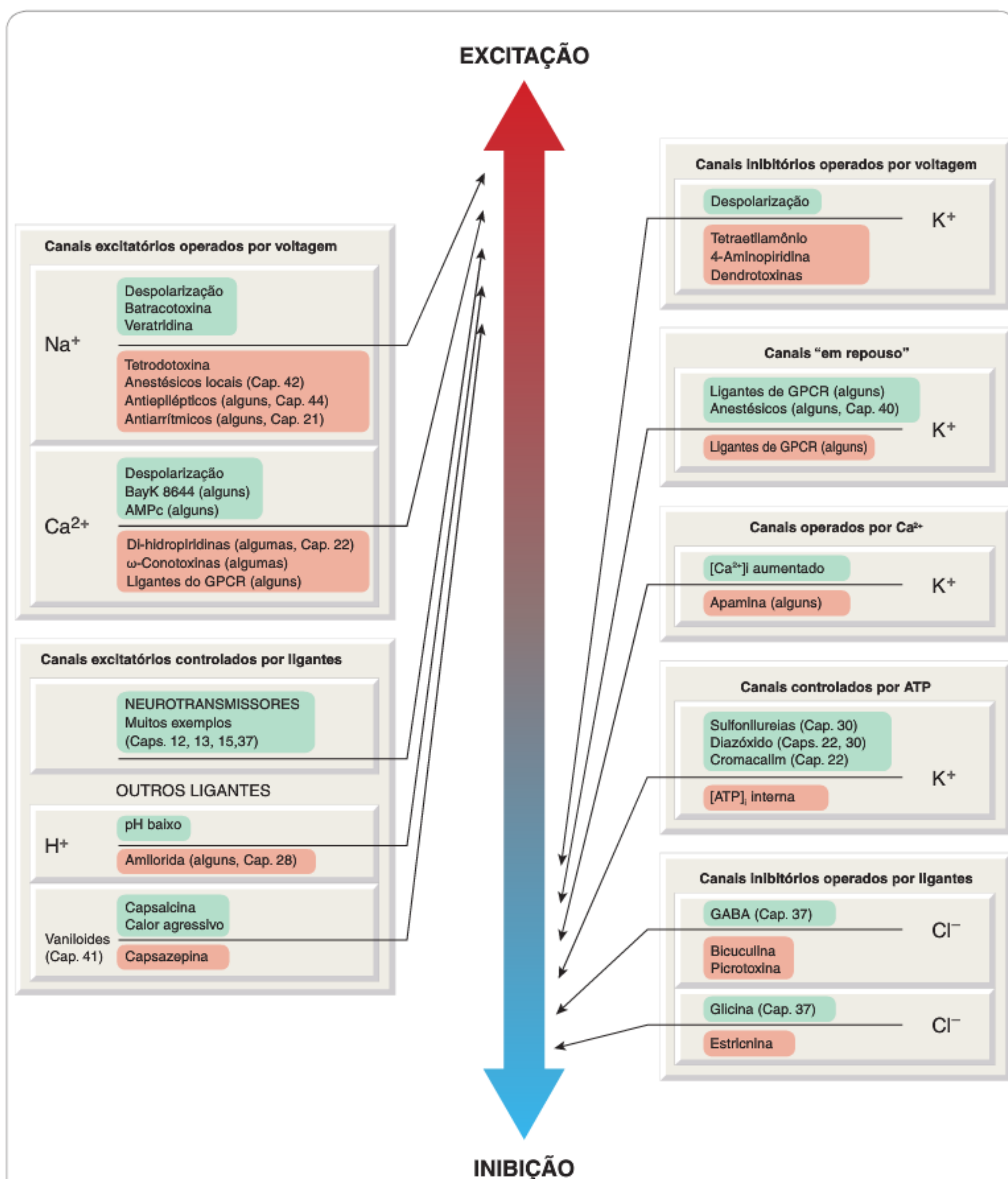
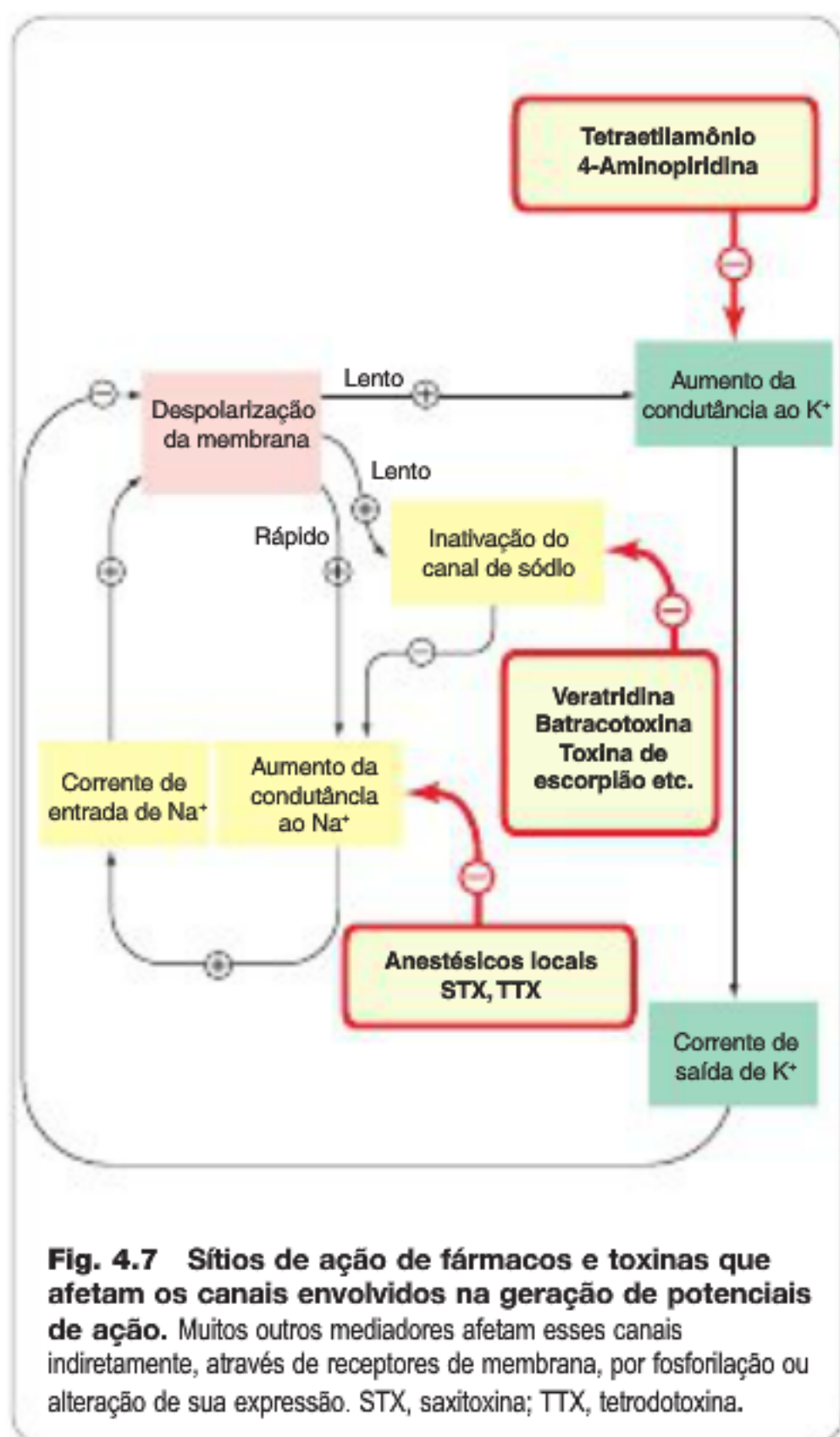


Fig. 4.6 Canais iônicos associados a efeitos excitatórios e inibitórios da membrana e alguns fármacos e outros ligantes que os afetam. Os quadros verdes mostram os agentes que abrem os canais, enquanto os agentes bloqueadores e inibitórios estão nos quadros de cor salmão. GPCR, receptor acoplado à proteína G (*G-protein-coupled receptor*).

Posteriormente, usou-se a ação bloqueadora e altamente seletiva da **tetrodotoxina** (TTX, Cap. 42) para marcar e purificar a proteína do canal e subsequentemente cloná-la, revelando a estrutura complexa apresentada na Figura 3.18, com quatro domínios semelhantes, cada qual formado por seis hélices que atravessam a membrana (revisto por Catterall,

2000). Uma dessas hélices, a S4, contém diversos aminoácidos básicos, formando o sensor de voltagem, que se move para fora e abre o canal quando a membrana é despolarizada. Uma das alças intracelulares tem configuração para oscilar e bloquear o canal quando a S4 está deslocada, inativando o canal.



Estudos fisiológicos demonstraram que os canais de sódio do coração e do músculo esquelético diferem em vários aspectos dos canais dos neurônios. Em particular, os canais de sódio cardíacos (e também alguns neurônios sensitivos) são relativamente insensíveis à TTX e sua cinética é mais lenta, quando comparados à maioria dos canais dos neurônios. Já foram identificados nove subtipos moleculares distintos, mais do que o suficiente para explicar sua diversidade funcional.

Além dos bloqueadores de canais como a tetrodotoxina, outros compostos afetam o controle e a inativação dos canais de sódio. Por exemplo, o alcaloide vegetal **veratridina** e o veneno da pele de sapo **batracotoxina** causam ativação persistente, enquanto inúmeras toxinas provenientes de escorpiões impedem a inativação, mecanismos os quais aumentam a excitabilidade neuronal.

Agentes terapêuticos que bloqueiam os canais de sódio incluem os anestésicos locais (Cap. 42), fármacos antiepiléticos (Cap. 44) e antiarrítmicos (Cap. 21). A ação bloqueadora dos canais de sódio desses agentes foi descoberta, na maioria dos casos, muito depois do reconhecimento de suas aplicações clínicas; muitos deles não possuem especificidade, produzindo uma grande variedade de efeitos indesejáveis. O uso de mutações induzidas em canais de sódio clonados expressos em linhagens de células está revelando quais regiões da grande molécula do canal estão envolvidas na ligação a determinados agentes, conhecimento que deve per-

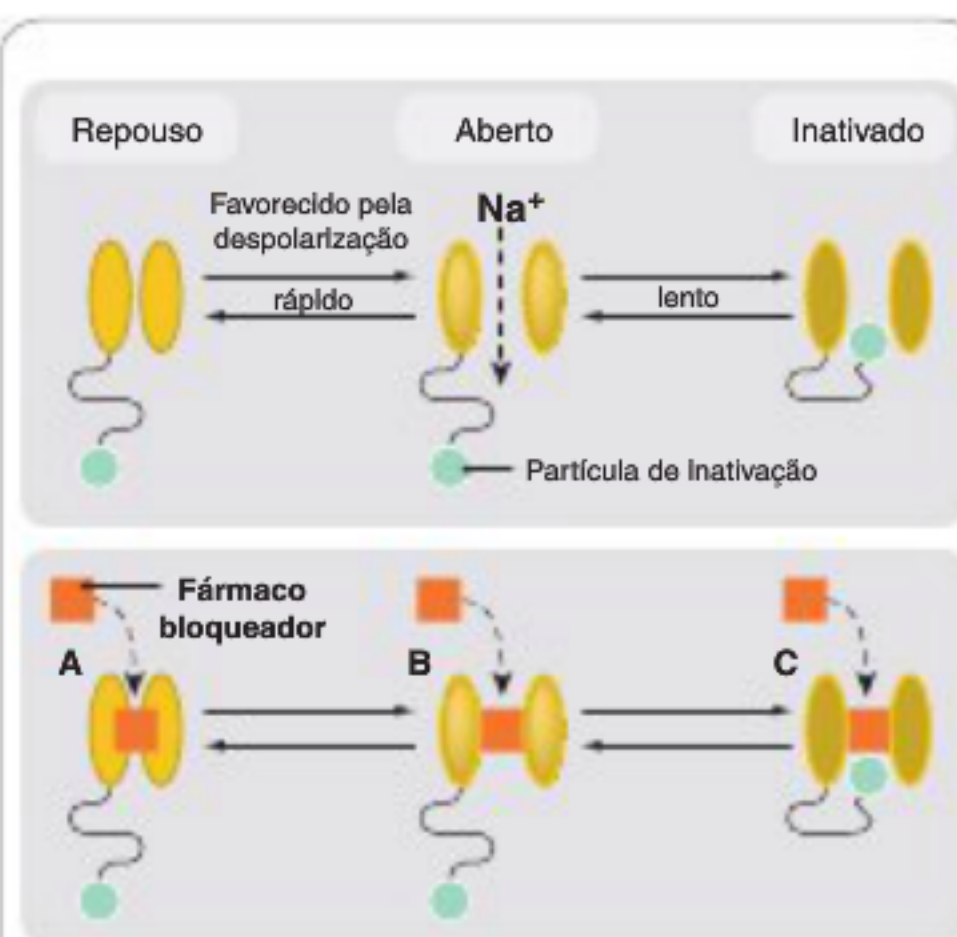


Fig. 4.8 Estados de repouso, ativado e inativado dos canais operados por voltagem exemplificados aqui pelo canal de sódio. A despolarização da membrana causa uma rápida transição do estado de repouso (fechado) para o de ativação (aberto). A partícula de inativação (parte do domínio intracelular da proteína do canal) é, então, capaz de bloquear o canal. Os fármacos bloqueadores (p. ex., anestésicos locais e antiepiléticos) geralmente mostram preferência por um dos três estados do canal, afetando, assim, seu comportamento cinético, com implicações para sua utilização clínica.

mitir o desenvolvimento de fármacos mais específicos no futuro.

CANAIIS DE POTÁSSIO

Em uma célula em repouso típica (ver anteriormente), a membrana é seletivamente permeável ao K^+ e o potencial de membrana (cerca de -60 mV) é relativamente positivo em relação ao potencial de equilíbrio do K^+ (cerca de -90 mV). Essa permeabilidade de repouso ocorre porque os canais de potássio estão abertos. Se mais canais de potássio se abrirem, ocorre a hiperpolarização da membrana e a célula é inibida, enquanto ocorre o oposto se os canais de potássio forem fechados. Além de afetarem desse modo a excitabilidade, os canais de potássio também desempenham um papel importante na regulação da duração do potencial de ação e no seu padrão temporal de disparo; juntos, esses canais desempenham um papel fundamental na regulação da função celular. Como foi mencionado no Capítulo 3, o número e a variedade de subtipos de canais de potássio são extraordinários, indicando que a evolução foi impelida pela vantagem biológica que se alcançaria com variações sutis nas propriedades funcionais desses canais. Um resumo recente lista mais de 60 subunidades formadoras de poros, além de outras 20 subunidades auxiliares. Uma demonstração evolucionária impressionante, mas talvez difícil de ser compreendida por muitos de nós. Apresentamos aqui um resumo dos principais tipos farmacologicamente importantes. Para mais detalhes e informações sobre os canais de potássio e os diversos fármacos e toxinas que os afetam, ver Shieh *et al.* (2000), e Jenkinson (2006).

Tabela 4.2 Tipos e funções dos canais de potássio

Classe estrutural ^a	Subtipos funcionais ^b	Funções	Efeitos de fármacos	Comentários
Controlados por voltagem (6T, 1P)	Canais de potássio controlados por voltagem	Repolarização do potencial de ação Limita a frequência máxima de disparo	Bloqueados por tetraetilamônio e 4-aminopiridina Determinados subtipos são bloqueados pelas dendrotoxinas (do veneno da serpente mamba verde)	No coração, os subtipos incluem os canais HERG e LQT que estão envolvidos em arritmias congênitas ou induzidas por fármacos. Outros subtipos podem estar envolvidos em formas hereditárias de epilepsia
	Canais de K ⁺ ativados pelo Ca ²⁺	Inibição após estímulos que aumentam a [Ca ²⁺]	Determinados subtipos são bloqueados pela apamina (do veneno da abelha) e caribdotoxina (do veneno do escorpião)	Importantes em muitos tecidos excitáveis para limitar disparos repetitivos; presentes também em células secretoras
Retificadores de entrada (2T, 1P)	Ativados pela proteína G	Medeiam efeitos de diversos GPCRs que causam inibição por aumento da condutância ao K ⁺	Agonistas e antagonistas dos GPCRs. Sem interações diretas importantes	Outros canais de K ⁺ retificadores de entrada são importantes nos rins
	Sensíveis ao ATP	Encontrados em muitas células. Os canais abrem-se quando a [ATP] está baixa, causando inibição Importantes no controle da secreção de insulina	A associação de um subtipo com o receptor de sulfonilureia resulta na modulação por esses fármacos (p. ex., glibenclâmida), que fecham os canais, e pelos fármacos que abrem os canais de potássio (p. ex., diazóxido , pinacidil), que relaxam o músculo liso	
Domínio de dois poros (4T, 2P)	Diversos subtipos foram identificados (TWIK, TRAAK, TREK, TASK etc.)	A maioria é insensível à voltagem; alguns encontram-se abertos normalmente e contribuem para a condutância ao K ⁺ "em repouso" Modulados por GPCRs	Certos subtipos são ativados por anestésicos voláteis (p. ex., halotano) Não existem agentes bloqueadores seletivos Modulados pelos agonistas e antagonistas de GPCRs	Descobertos recentemente; nosso conhecimento a respeito deles ainda é escasso

GPCR, receptor acoplado à proteína G (*G-protein-coupled receptor*).

^aAs estruturas dos canais de potássio (Fig. 3.17) são definidas de acordo com o número de hélices transmembrana (T) e de alças formadoras de poros (P) em cada subunidade α . Os canais funcionais contêm diversas subunidades (geralmente quatro), que podem ser idênticas ou diferentes, e que geralmente estão associadas a subunidades acessórias (β).

^bForam identificadas diversas variantes moleculares em cada subtipo funcional, que geralmente estão restritas a determinadas células e tecidos. Ainda não se sabe o significado fisiológico e farmacológico dessa heterogeneidade.

▼ Os canais de potássio são divididos em três classes principais (Tabela 4.2)³ cujas estruturas são mostradas na Figura 3.18.

- Canais de potássio controlados por voltagem, que possuem seis hélices que atravessam a membrana, uma das quais funciona como sensor de voltagem, fazendo com que o canal se abra quando a membrana se despolariza. Nesse grupo estão os canais da família

shaker, responsáveis pela maioria das correntes de K⁺ controladas por voltagem conhecidas dos eletrofisiologistas, e outros canais, como os canais de potássio ativados por Ca²⁺, e dois subtipos que são importantes no coração, os canais HERG e LQT. Alterações nesses canais, por mutação genética ou efeitos colaterais de fármacos, são a principal causa de arritmias cardíacas que podem causar morte súbita (Cap. 21). Muitos desses canais são bloqueados por fármacos como **tetraetilamônio** e **4-aminopiridina**.

- Canais de potássio retificadores de entrada, assim chamados porque permitem que o K⁺ entre muito mais facilmente do que sai (revisão de Reimann & Ashcroft, 1999). Eles possuem duas hélices que atravessam a membrana e uma única alça formadora de poro (alça P). Esses canais são regulados pela interação com proteínas G (Cap. 3) e medeiam os efeitos inibitórios de muitos agonistas que atuam em receptores acoplados à proteína G. Certos tipos são importantes no coração, especialmente na regulação da duração do potencial de ação cardíaco (Cap. 21); outros são alvos das **sulfonilureias** (fármacos

³A terminologia dos canais de potássio é no mínimo confusa. Os eletrofisiologistas batizaram as correntes de K de modo um tanto prosaico, com base em suas propriedades funcionais (I_{KV} , I_{KCa} , I_{KATP} , I_{KIR} etc.); os geneticistas deram nomes imaginativos aos genes, de acordo com os fenótipos associados às mutações (*shaker*, *ether-a-go-go* etc.), enquanto os biólogos moleculares introduziram uma nomenclatura racional, mas de difícil memorização, baseada nas informações da sequência (KCNK, KCNQ etc., com sufixos numéricos). Quanto a nós, temos de lidar da melhor maneira possível com esse jargão de nomenclaturas esquisitas, tais como HERG (que – não se assuste – significa *Gene Humano Relacionado ao Ether-a-go-go*), TWIK, TREK e TASK.

Canais iônicos e excitabilidade elétrica



- As células excitáveis geram um potencial de ação do tipo tudo-ou-nada em resposta à despolarização da membrana. Isso ocorre na maioria dos neurônios e células musculares, mas também em algumas células glandulares. A base iônica e a evolução temporal da resposta variam conforme o tecido.
- A resposta regenerativa é resultado de uma corrente de despolarização associada à abertura dos canais de cátions (principalmente Na^+ e Ca^{2+}) dependentes de voltagem. Ela é encerrada com o fechamento espontâneo desses canais acompanhado da abertura dos canais de potássio.
- Existem muitas variantes moleculares de canais operados por voltagem, com funções específicas em diferentes tipos celulares.
- A membrana da célula “em repouso” é relativamente permeável ao K^+ , mas impermeável ao Na^+ e ao Ca^{2+} . Fármacos ou mediadores que abrem os canais de potássio reduzem a excitabilidade da membrana. Os inibidores dos canais de Na^+ ou Ca^{2+} têm o mesmo efeito. O bloqueio de canais de K^+ ou a ativação dos canais de Na^+ ou Ca^{2+} produz aumento da excitabilidade.
- As células do músculo cardíaco, alguns neurônios e algumas células musculares lisas geram potenciais de ação espontâneos cuja amplitude, frequência e ritmo são afetados por fármacos que afetam a função dos canais iônicos.

hipoglicemiantes que estimulam a secreção de insulina por bloqueio desses canais; Cap. 30) e relaxantes da musculatura lisa, como o **cromacalim** e o **diazóxido**, que abrem os canais (Cap. 22).

- Canais de potássio com domínio de dois poros, com quatro hélices e duas alças P (revisão de Goldstein *et al.*, 2001). Eles apresentam retificação de saída, exercendo uma forte influência repolarizadora que se opõe a qualquer tendência de excitação. Eles podem contribuir para a condutância de K^+ em repouso em muitas células, sendo suscetíveis à regulação através das proteínas G; determinados subtipos foram implicados na ação de anestésicos voláteis, como o **halotano** (Cap. 40).

Anormalidades hereditárias dos canais de potássio (canalopatias) contribuem para o crescente número de doenças cardíacas, neurológicas e outras. Entre elas, cita-se a *síndrome do QT longo*, associada a mutações nos canais de potássio controlados por voltagem do coração, causando episódios de parada ventricular que podem causar morte súbita. Alguns tipos de surdez e epilepsia familiares estão associados a mutações nos canais de potássio controlados por voltagem (Ashcroft, 2000, 2006).

CONTRAÇÃO MUSCULAR

Os efeitos dos fármacos sobre o mecanismo contrátil do músculo liso formam a base de muitas aplicações terapêuticas, pois o músculo liso é um componente importante da maioria dos sistemas fisiológicos, incluindo os vasos sanguíneos e os trato gastrintestinal, respiratório e urinário. Por muitas décadas a farmacologia do músculo liso, com sua marca registrada tecnológica – o banho de órgão isolado – manteve-se no centro do palco farmacológico, e nem o tema nem a tecnologia têm mostrado sinais de cansaço, mesmo tendo o palco ficado bem mais cheio. A contratilidade do músculo cardíaco também é alvo de importantes

efeitos de fármacos, enquanto a contratilidade do músculo estriado raramente é afetada por fármacos.

Apesar de o fundamento molecular básico da contração ser semelhante em cada caso, ou seja, a interação entre a actina e a miosina com a energia derivada do ATP e iniciada por um aumento do $[\text{Ca}^{2+}]_i$, existem diferenças entre esses três tipos de músculo responsáveis pelas diferentes reações a fármacos e mediadores químicos.

Essas diferenças (Fig. 4.9) envolvem (a) a conexão entre os eventos na membrana e o aumento do $[\text{Ca}^{2+}]_i$ e (b) o mecanismo pelo qual o $[\text{Ca}^{2+}]_i$ regula a contração.

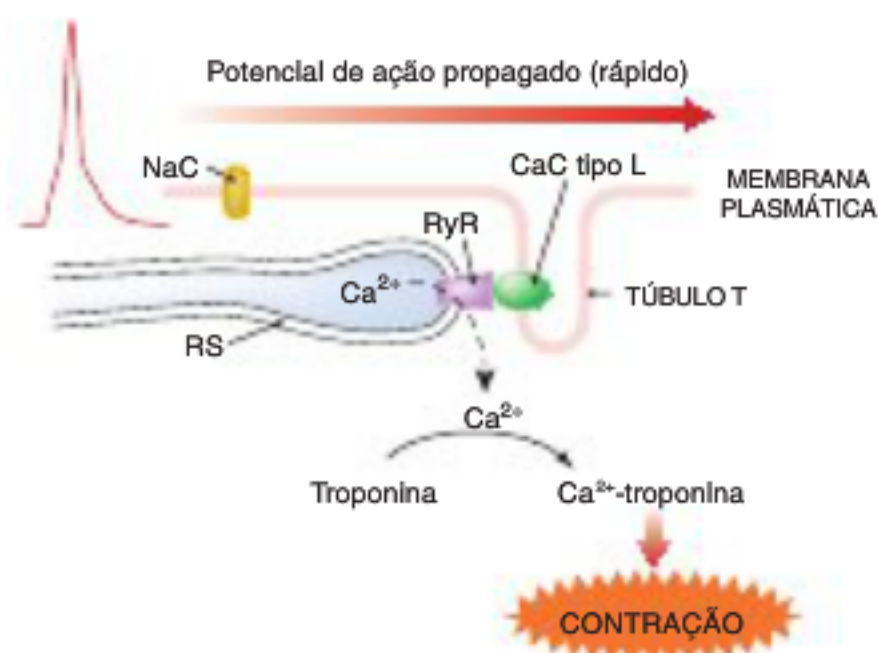
MÚSCULO ESQUELÉTICO

O músculo esquelético possui um arranjo de túbulos T transversais que se estendem da membrana plasmática para o interior da célula. O potencial de ação da membrana plasmática depende de canais de sódio controlados por voltagem, como na maioria das células nervosas, e se propaga rapidamente de seu ponto de origem, na placa motora (Cap. 13), para o restante da fibra muscular. A membrana do túbulo T contém canais de cálcio do tipo L, que respondem à despolarização da membrana conduzida passivamente ao longo do túbulo T quando a membrana plasmática é invadida pelo potencial de ação. Esses canais de cálcio estão muito próximos dos *receptores de rianodina* (RyRs; Cap. 3) na membrana do RS adjacente, e sua ativação causa a liberação de Ca^{2+} do RS. Existem evidências de um vínculo direto entre os canais de cálcio do túbulo T e os RyRs do RS (como mostra a Fig. 4.9); entretanto, a entrada de Ca^{2+} através dos canais do túbulo T na zona restrita entre esses canais e os RyRs associados também pode contribuir. Em função desse vínculo, a despolarização ativa rapidamente os RyRs, liberando uma curta emissão de Ca^{2+} do RS para o sarcoplasma. O Ca^{2+} se liga à troponina, uma proteína que normalmente bloqueia a interação entre a actina e a miosina. Quando ocorre essa ligação, a troponina se afasta, permitindo que o mecanismo contrátil entre em ação. A liberação de Ca^{2+} é rápida e breve, e o músculo responde com um rápido “espasmo”. Esse mecanismo é relativamente rápido e direto, se comparado com o que ocorre nos músculos cardíaco e liso (descrito adiante), sendo, conseqüentemente, menos suscetível à modulação farmacológica. A Tabela 4.1 mostra os poucos exemplos de fármacos que afetam diretamente a contração do músculo esquelético.

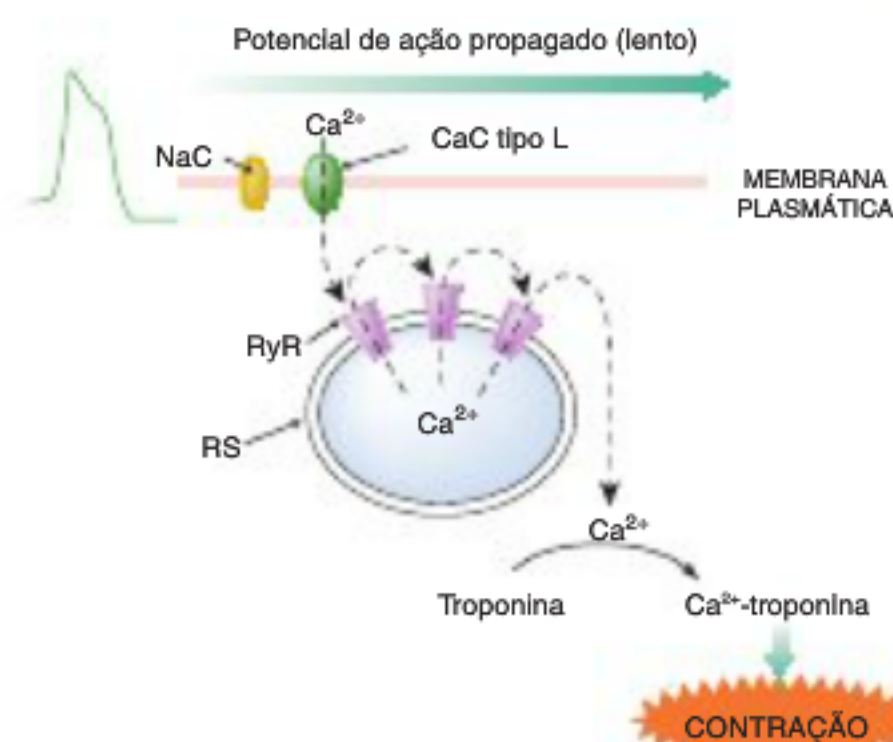
MÚSCULO CARDÍACO

O músculo cardíaco (revisão de Bers, 2002) difere do músculo esquelético em alguns aspectos importantes. A natureza do potencial de ação cardíaco, os mecanismos iônicos responsáveis pela sua ritmicidade intrínseca e os efeitos dos fármacos na frequência e ritmo cardíacos são descritos no Capítulo 21. As células do músculo cardíaco não possuem túbulos T, e não existe uma conexão direta entre a membrana plasmática e o RS. A configuração do potencial de ação cardíaco varia nas diversas partes do coração, mas normalmente apresenta um “platô” que dura algumas centenas de milissegundos após a despolarização rápida inicial. A membrana plasmática contém muitos canais de cálcio do tipo L, que se abrem durante esse platô, permitindo a entrada de Ca^{2+} na célula, mas não em quantidade suficiente para ativar o mecanismo contrátil diretamente. Em vez disso, essa entrada inicial de Ca^{2+} atua nos RyRs (um tipo molecular diferente daquele do músculo esquelético) para liberar Ca^{2+} do RS, produzindo uma onda secundária de Ca^{2+} muito maior. Como os RyRs do músculo cardíaco são eles próprios ativados pelo Ca^{2+} , a onda de $[\text{Ca}^{2+}]_i$ é regeneradora, um evento do tipo tudo-ou-nada. A entrada inicial de Ca^{2+} que desencadeia esse evento é altamente dependente da duração do potencial de ação e do funcionamento dos canais do tipo L da membrana. A Tabela 4.1 mostra alguns dos fármacos que os afetam. O mecanismo pelo qual o Ca^{2+} ativa o mecanismo contrátil é o

A Músculo esquelético



B Músculo cardíaco



C Músculo liso

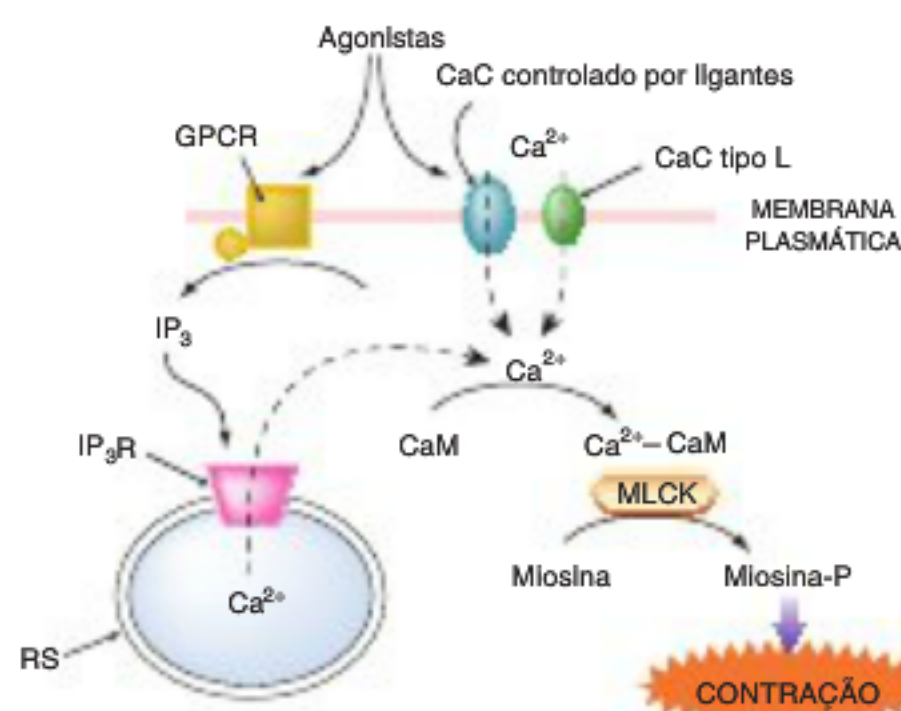


Fig. 4.9 Comparação do acoplamento excitação-contração em [A] músculo estriado, [B] músculo cardíaco e [C] músculo liso. Os músculos estriado e cardíaco diferem principalmente no mecanismo pelo qual a despolarização da membrana está vinculada à liberação de Ca^{2+} . No músculo estriado, a membrana do túbulo T está intimamente ligada ao retículo sarcoplasmático (RS) através do CaC tipo L e do receptor de rianodina (RyR). No músculo cardíaco, a entrada de Ca^{2+} através dos canais de cálcio operados por voltagem inicia uma liberação regenerativa por ativação dos RyRs sensíveis ao Ca^{2+} . No músculo liso, a contração pode ser produzida ou pela entrada de Ca^{2+} através de canais de cálcio controlados por voltagem ou ligantes, ou pela liberação de Ca^{2+} do RS mediada pelo trifosfato de inositol (IP_3). O mecanismo pelo qual o Ca^{2+} ativa a contração é diferente, operando de maneira mais lenta no músculo liso em comparação com o músculo estriado ou o cardíaco. CaC, canal de cálcio; CaM, calmodulina; RS, retículo sarcoplasmático; GPCR, receptor acoplado à proteína G; MLCK, quinase da cadeia leve da miosina; NaC, canal de sódio controlado por voltagem; RyR, receptor de rianodina.

mesmo do músculo esquelético, com pequenas diferenças. Mutações nos receptores de rianodina estão envolvidas em vários distúrbios funcionais dos músculos cardíaco e esquelético (Priori & Napolitano, 2005), porém até o momento não surgiram fármacos com utilidade terapêutica que utilizem essa linha de observação.

MÚSCULO LISO

As propriedades do músculo liso variam consideravelmente nos diversos órgãos, e os mecanismos que vinculam os eventos de membrana e a contração são correspondentemente variáveis e mais complexos do que em outros tipos de musculatura. A atividade espontânea rítmica ocorre em

muitos órgãos, através de mecanismos que produzem oscilações no $[\text{Ca}^{2+}]_i$ (Berridge, 2009). O potencial de ação do músculo liso é geralmente um acontecimento preguiçoso e vago, se comparado com o comportamento mais militar dos músculos esquelético e cardíaco, e se propaga pelo tecido de forma mais lenta e imprecisa. O potencial de ação é, na maioria dos casos, gerado pelos canais de cálcio do tipo L, e não pelos canais de sódio controlados por voltagem, constituindo uma rota importante para a entrada de Ca^{2+} . Além disso, muitas células musculares lisas possuem receptores P_2x , canais de cátions controlados por ligantes que permitem a entrada de Ca^{2+} ao serem ativados pelo ATP liberado pelos nervos autônomos (Cap. 12). As células musculares lisas também armazenam Ca^{2+} no RE, de onde pode ser liberado

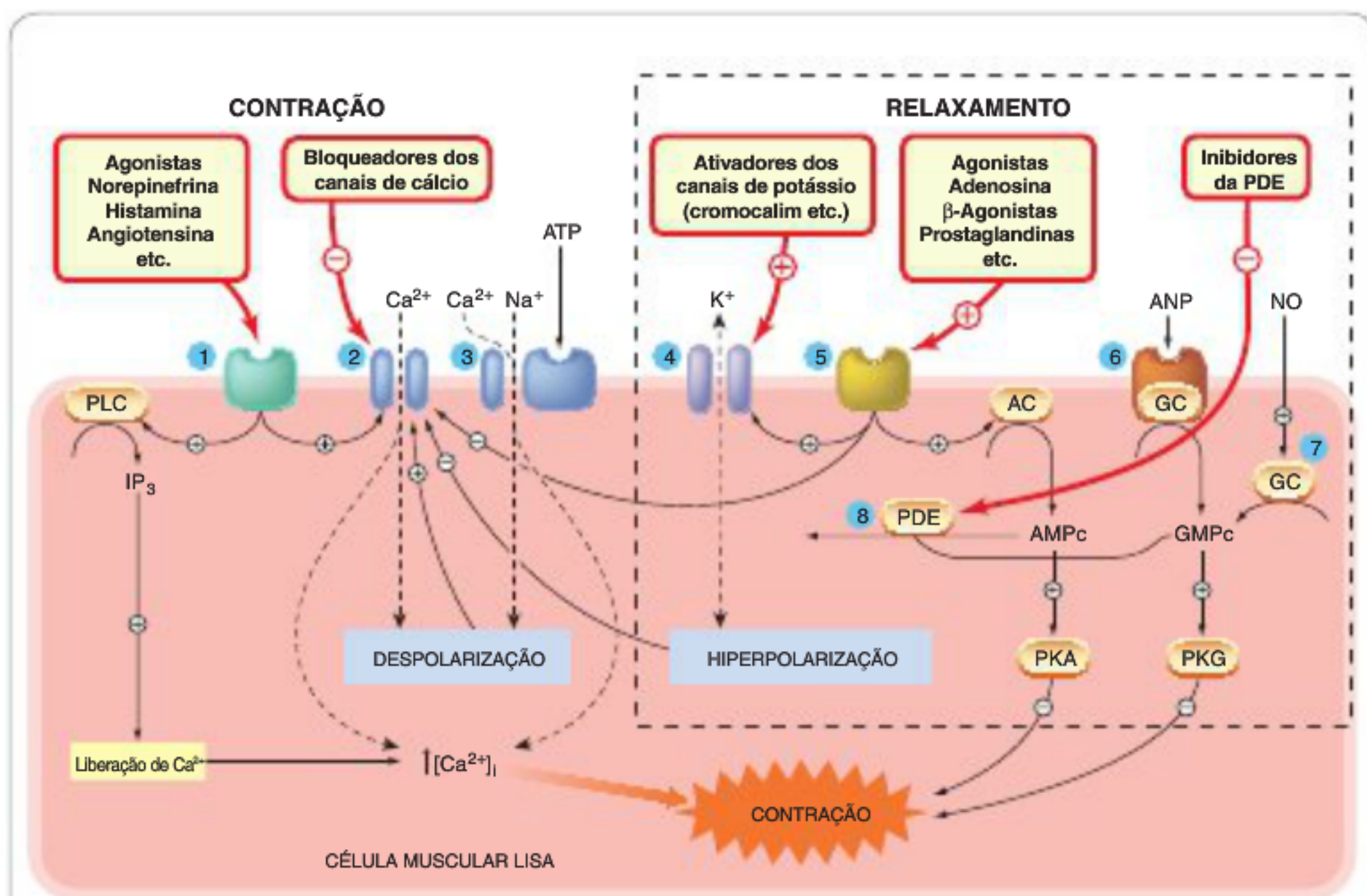


Fig. 4.10 Mecanismos que controlam a contração e o relaxamento do músculo liso. 1. Receptores acoplados à proteína G para os agonistas excitatórios, que regulam principalmente a formação de trifosfato de inositol e a função do canal de cálcio. 2. Canais de cálcio operados por voltagem. 3. Canais de cátions controlados por ligantes (o receptor P2X para o ATP é o principal exemplo). 4. Canais de potássio. 5. Receptores acoplados à proteína G para agentes inibitórios que regulam principalmente a formação de AMPc e a função dos canais de potássio e cálcio. 6. Receptor para o peptídeo natriurético atrial (ANP, do inglês, *atrial natriuretic peptide*) ligado diretamente à guanilil ciclase (GC). 7. Guanilil ciclase solúvel, ativada por óxido nítrico (NO). 8. Fosfodiesterase (PDE), a principal via de inativação do AMPc e GMPc. AC, adenilil ciclase; PKA, proteína quinase A; PKG, proteína quinase G; PLC, fosfolipase C.

quando o IP_3 é ativado (Cap. 3). O IP_3 é gerado pela ativação de diversos tipos de receptores acoplados à proteína G. Assim, em contraste com os músculos esquelético e cardíaco, a liberação de Ca^{2+} e a contração podem ocorrer no músculo liso quando tais receptores são ativados, sem envolver necessariamente a despolarização e a entrada de Ca^{2+} através da membrana plasmática.

O mecanismo contrátil do músculo liso é ativado quando a cadeia leve da miosina sofre fosforilação, soltando-a dos filamentos de actina. Essa fosforilação é catalisada por uma quinase, a *quinase da cadeia leve da miosina* (MLCK, do inglês, *myosin light chain kinase*), que é ativada quando se liga à Ca^{2+} -calmodulina (p. 52). Uma segunda enzima, a *fosfatase de miosina*, reverte a fosforilação, causando o relaxamento. Assim, a MLCK e a fosfatase da miosina possuem efeitos que se contrabalançam, promovendo contração e relaxamento, respectivamente. As duas enzimas são reguladas por nucleotídeos cíclicos (AMPc e GMPc; Cap. 3), e muitos fármacos que causam contração ou relaxamento do músculo liso mediado pelos receptores acoplados à proteína G ou através dos receptores ligados à guanilil ciclase atuam dessa forma. A Figura 4.10 apresenta um resumo dos principais mecanismos pelos quais os fármacos controlam a contração do músculo liso. A complexidade desses mecanismos de controle e interações explica por que os farmacologistas têm estado fascinados por tanto tempo pelo músculo liso. Muitos fármacos usados terapêuticamente atuam causando contração ou relaxamento do músculo liso, especialmente os que afetam os sistemas car-

diovascular, respiratório e gastrointestinal, como será visto em outros capítulos, onde são apresentados detalhes de fármacos específicos e seus efeitos fisiológicos.

LIBERAÇÃO DE MEDIADORES QUÍMICOS

Uma grande parte da farmacologia é baseada na interferência com os mediadores químicos do próprio organismo, especialmente os neurotransmissores, hormônios e mediadores inflamatórios. Aqui discutiremos alguns dos mecanismos comuns envolvidos na liberação de tais mediadores, e não será surpresa descobrir que o Ca^{2+} desempenha um papel muito importante. Fármacos e outros agentes que afetam os diversos mecanismos de controle que regulam o $[Ca^{2+}]_i$ também afetam a liberação de mediadores, sendo esse fato responsável por muitos dos efeitos fisiológicos que produzem.

Os mediadores químicos que são liberados das células pertencem a dois grupos principais (Fig. 4.11).

- Mediadores que são pré-formados e armazenados em vesículas — algumas vezes chamadas de grânulos de armazenamento — das quais são liberados por *exocitose*. Esse grande grupo engloba todos os neurotransmissores e neuromoduladores convencionais (Caps. 12 e 36) e muitos hormônios. Ele também inclui proteínas secretadas, como as citocinas (Cap. 17), e vários fatores de crescimento (Cap. 19).

Contração muscular

- A contração muscular ocorre em resposta a um aumento da $[Ca^{2+}]_i$.
- No músculo esquelético, a despolarização causa rápida liberação de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático (RS); no músculo cardíaco, o Ca^{2+} entra através de canais controlados por voltagem, e essa entrada inicial desencadeia liberação adicional do RS; no músculo liso, o sinal de Ca^{2+} se deve em parte à entrada do Ca^{2+} e em parte à liberação do íon do RS mediada pelo trifosfato de inositol (IP_3).
- No músculo liso, a contração pode ocorrer sem potenciais de ação, por exemplo, quando um agonista nos receptores acoplados à proteína G leva à formação de IP_3 .
- A ativação do mecanismo contrátil do músculo liso envolve a fosforilação da cadeia leve da miosina, um mecanismo regulado por uma variedade de sistemas de segundos mensageiros.

- Mediadores produzidos em função da demanda e que são liberados através de difusão ou de transportadores presentes na membrana. Esse grupo inclui o óxido nítrico (Cap. 20) e muitos mediadores lipídicos (p. ex., prostanoídes, Cap. 17, e endocanabinóides, Cap. 18).⁴

Os íons cálcio desempenham um papel essencial nos dois casos, pois uma elevação no $[Ca^{2+}]_i$ inicia a exocitose e também é o principal ativador das enzimas responsáveis pela síntese dos mediadores difusíveis.

Além dos mediadores que são liberados pelas células, alguns são formados a partir de precursores no plasma, e dois exemplos importantes são as *cininas* (Cap. 17) e a *angiotensina* (Cap. 22), peptídeos produzidos pela clivagem de proteínas circulantes.

EXOCITOSE

A exocitose, que ocorre em resposta a um aumento do $[Ca^{2+}]_i$, é o principal mecanismo de liberação de transmissores (Fig. 4.11) nos sistemas nervosos periférico e central, assim como nas células endócrinas e mastócitos. A secreção de enzimas e outras proteínas pelas glândulas exócrinas e gastrintestinais e pelas células endoteliais é feita de maneira semelhante. A exocitose (Burgoyne & Morgan, 2002) envolve a fusão entre a membrana das vesículas sinápticas e a superfície interna da membrana plasmática. As vesículas estão preenchidas com transmissores armazenados, e a liberação é feita em “pacotes” definidos, ou *quanta*, cada um representando o conteúdo de uma única vesícula. As primeiras evidências desse processo (Nicholls *et al.*, 2000) vieram do trabalho de Katz e colaboradores na década de 1950, que registraram “potenciais miniaturas de placa terminal” espontâneos em junção neuromuscular de sapo e mostraram que cada um resultava da liberação espontânea de um “pacote” de um transmissor, a acetilcolina. Eles também mostraram que a liberação provocada pela estimulação do nervo ocorria pela liberação sincrônica de várias centenas de *quanta*, sendo altamente dependente da presença de Ca^{2+} na solução do banho. Estudos de microscopia eletrônica forneceram evidências inequívocas de que os *quanta* representavam as vesículas liberando seu conteúdo por exocitose.

⁴Também pode ocorrer liberação, mediada por carreadores, de neurotransmissores armazenados em vesículas, mas esta é quantitativamente menos significativa do que a exocitose (Cap. 13).

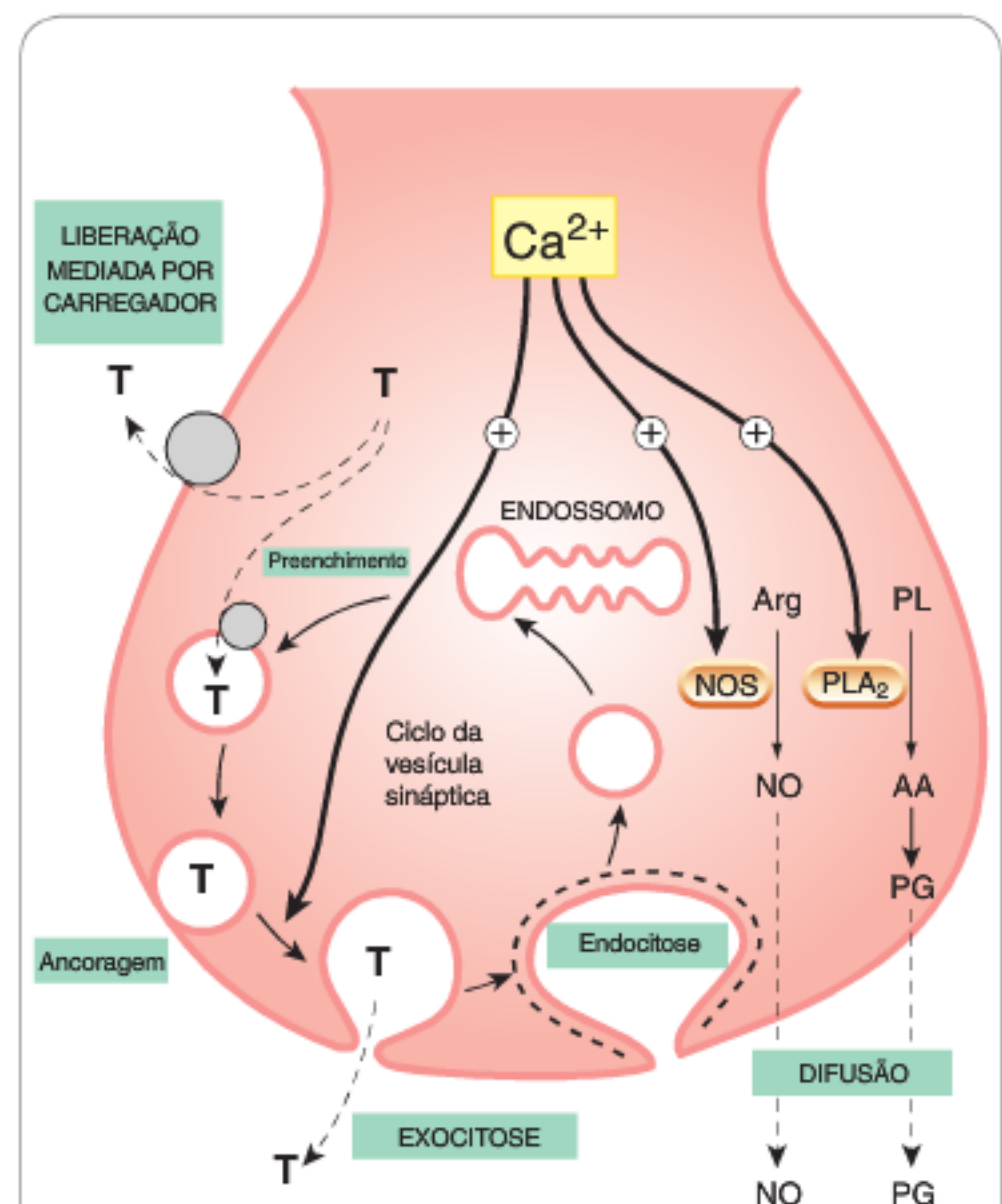


Fig. 4.11 Papel da exocitose, transporte mediado por carreadores e difusão na liberação de mediadores. O principal mecanismo de liberação dos mediadores monoaminados e peptídicos é a exocitose mediada pelo Ca^{2+} , mas também ocorre a liberação do citosol mediada por carreador. T representa um transmissor amina típico, como a norepinefrina ou 5-hidroxitriptamina. O óxido nítrico (NO) e as prostaglandinas (PGs) são liberados por difusão assim que são formados, a partir da arginina (Arg) e do ácido araquidônico (AA), respectivamente, pela ação de enzimas ativadas pelo Ca^{2+} , a sintase do óxido nítrico (NOS) e a fosfolipase A_2 (PLA_2) (mais detalhes nos Caps. 17 e 20).

Nessa técnica, o tecido era congelado rapidamente durante a liberação do transmissor, mostrando as vesículas em processo de extrusão. Além disso, métodos distintos de medição eletrofisiológica mostraram que a capacitância da membrana (refletindo a área da membrana pré-sináptica) aumentava progressivamente com a fusão de cada vesícula, retornando gradualmente ao normal conforme a membrana da vesícula era recuperada da superfície. Também existem evidências bioquímicas mostrando que, além do transmissor, outros constituintes das vesículas são liberados ao mesmo tempo.

▼ Nos terminais nervosos especializados para transmissão sináptica rápida, o Ca^{2+} entra através de canais de cálcio controlados por voltagem, especialmente dos tipos N e P (ver anteriormente), e as vesículas sinápticas “ancoram” em zonas ativas — regiões especializadas da membrana pré-sináptica nas quais ocorre a exocitose, situadas próximo aos canais de cálcio relevantes e em zonas ricas em receptores da membrana pós-sináptica (Stanley, 1997). Em locais em que a velocidade não é tão crítica, o Ca^{2+} pode ser originário de estoques intracelulares, conforme descrito anteriormente, e a organização espacial das zonas ativas não é tão bem definida. É comum que células secretoras, incluindo os neurônios, liberem mais de um mediador (p. ex., um transmissor “rápido”, como o glutamato, e um transmissor “lento”, como um neuropeptídeo) de diferentes conjuntos de vesículas (Cap. 12). As vesículas contendo transmissores rápidos estão localizadas junto às zonas ativas, enquanto as vesículas contendo transmissores lentos estão mais distantes. Graças à organização espacial compacta, a liberação do transmissor rápido ocorre assim que os canais de cálcio

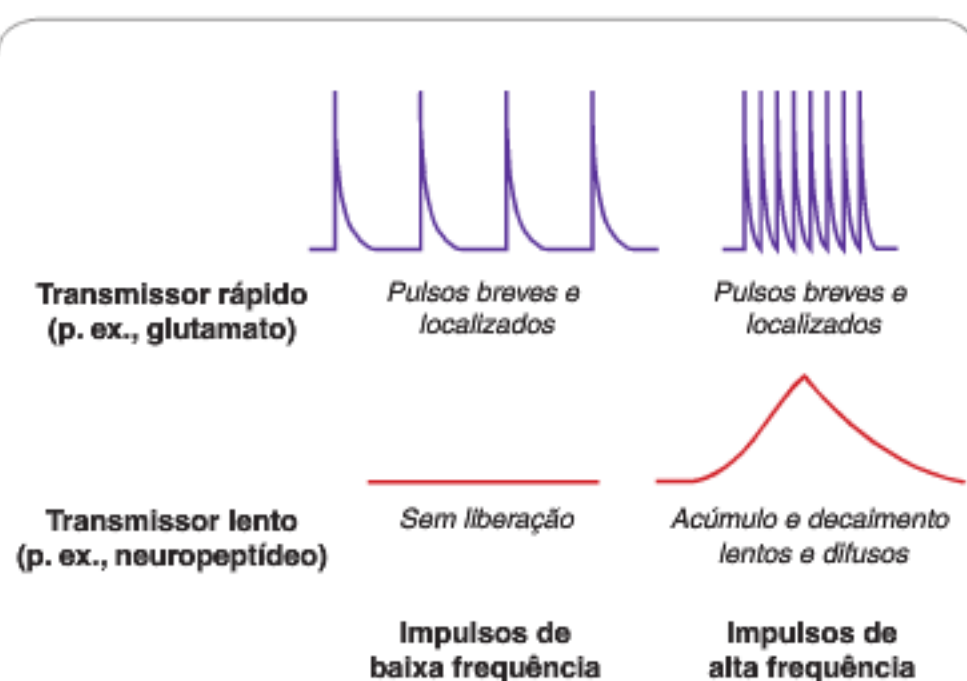


Fig. 4.12 A liberação de transmissores “rápidos” e “lentos” depende da evolução temporal e da frequência. Os transmissores rápidos (p. ex., glutamato) são armazenados em vesículas sinápticas “ancoradas” próximos a canais de cálcio operados por voltagem na membrana do terminal nervoso, sendo liberados em pequenas emissões quando a membrana é despolarizada (p. ex., por um potencial de ação). Os transmissores lentos (p. ex., neuropeptídeos) são armazenados em vesículas distantes da membrana. Sua liberação é mais lenta porque elas precisam primeiramente migrar para a membrana, o que só ocorre quando o nível de $[Ca^{2+}]_i$ é suficiente.

próximos se abrem, antes que o Ca^{2+} tenha chance de se difundir através do terminal, enquanto a liberação do transmissor lento requer uma difusão mais ampla de Ca^{2+} . Como resultado, a liberação de transmissores rápidos ocorre a cada impulso, mesmo em baixas frequências de estimulação, enquanto a liberação de transmissores lentos só ocorre em resposta a altas frequências de estimulação. Consequentemente, a taxa de liberação dos dois depende criticamente da frequência e do padrão de disparo do neurônio pré-sináptico (Fig. 4.12). Em células não excitáveis (p. ex., a maioria das glândulas exócrinas e endócrinas), o mecanismo lento predomina, sendo ativado principalmente pela liberação de Ca^{2+} dos estoques intracelulares.

O cálcio causa exocitose ligando-se à *sinaptotagmina*, uma proteína ligada à vesícula, favorecendo a associação entre uma segunda proteína ligada à vesícula, a *sinaptobrevina*, e uma proteína correlata, a *sinaptotaxina*, na superfície interna da membrana plasmática. Essa associação faz com que a membrana da vesícula entre em íntima aposição com a membrana plasmática, causando a fusão das duas. Esse grupo de proteínas, conhecido como SNAREs, é fundamental para a exocitose.

Após a exocitose, a vesícula vazia⁵ é recapturada por endocitose, retornando ao interior do terminal, onde se funde com a membrana endossômica maior. Do endossomo “brotam” novas vesículas, que captam transmissor do citosol através de proteínas transportadoras específicas e ancoram novamente na membrana pré-sináptica. Essa sequência, que tipicamente leva vários minutos, é controlada por diversas proteínas de trânsito associadas à membrana plasmática e às vesículas, assim como por proteínas do citosol. Mais detalhes sobre a exocitose e a reciclagem de vesículas podem ser encontrados em Nestler *et al.* (2008) e Südhof (2004). Por enquanto, existem poucos fármacos que afetam a liberação de transmissores através da interação com proteínas sinápticas, apesar de as neurotoxinas botulínicas (Cap. 13) produzirem seus efeitos por clivagem proteolítica das proteínas SNARE.

⁵O conteúdo das vesículas nem sempre é liberado integralmente. As vesículas podem fundir-se transitoriamente com a membrana celular, liberando apenas parte de seu conteúdo (Burgoyne & Morgan, 2002) antes de se desconectarem (chamada *exocitose do tipo kiss-and-run*).

Liberação de mediadores



- A maioria dos mediadores químicos é armazenada em vesículas e liberada por exocitose. Alguns são sintetizados em função da demanda e são liberados por difusão ou através de carregadores presentes na membrana.
- A exocitose ocorre em resposta a um aumento no $[Ca^{2+}]_i$ resultante da interação mediada pelo Ca^{2+} entre proteínas da vesícula sináptica e da membrana plasmática, fazendo com que as membranas se fundam.
- Após liberar seu conteúdo, as vesículas são recicladas e novamente preenchidas com transmissor.
- Muitas células secretoras contêm mais de um tipo de vesícula, preenchidas com diferentes mediadores e secretadas independentemente.
- Os mediadores armazenados (p. ex., neurotransmissores) podem ser liberados diretamente do citosol, independentemente do Ca^{2+} e da exocitose, por fármacos que interagem com os mecanismos de transporte da membrana.
- Mediadores que não são armazenados, como os prostanoídes e o óxido nítrico, são liberados através do aumento do $[Ca^{2+}]_i$, que ativa as enzimas responsáveis pela sua síntese.

MECANISMOS DE LIBERAÇÃO NÃO VESICULAR

Se esse cenário claro e organizado de pacotes de transmissores prontos e esperando para obedientemente se abrirem e liberarem seu interior para fora da célula em resposta a uma pequena emissão de Ca^{2+} pareceu bom demais para ser verdade, fique certo de que o quadro não é tão simples. A acetilcolina, norepinefrina e outros mediadores podem escapar dos terminais nervosos a partir do compartimento citosólico, independente da fusão das vesículas, usando transportadores na membrana plasmática (Fig. 4.11). Fármacos, como as anfetaminas, que liberam aminas de terminais nervosos centrais e periféricos (Caps. 14 e 38), deslocam a amina endógena de suas vesículas de armazenamento para o citosol, de onde escapa através do transportador de monoaminas localizado na membrana plasmática, um mecanismo que não depende de Ca^{2+} .

O óxido nítrico (Cap. 20) e os metabólitos do ácido araquidônico (p. ex., as prostaglandinas; Cap. 17) são dois exemplos importantes de mediadores que são liberados por difusão através da membrana ou por extrusão mediada por carregadores, e não por exocitose. Os mediadores não são armazenados, escapando da célula assim que são sintetizados. Em ambos os casos, a enzima de síntese é ativada pelo Ca^{2+} e o controle da taxa de síntese a cada momento depende do $[Ca^{2+}]_i$. Esse tipo de liberação é necessariamente mais lento do que o mecanismo clássico de exocitose, mas no caso do óxido nítrico, rápido o suficiente para comportar-se como um verdadeiro transmissor (Cap. 20).

TRANSPORTE EPITELIAL DE ÍONS

Os epitélios secretores de líquidos compreendem os epitélios em túbulo renal, glândulas salivares, trato gastrointestinal e vias aéreas. Em cada caso, as células epiteliais estão dispostas em camadas que separam o compartimento interno (perfundido por sangue) da luz externa, para o qual, ou do qual, a secreção ocorre. A secreção de fluidos envolve dois mecanismos principais que geralmente coexistem na mesma célula e interagem entre si. Greger (2000) e Ashcroft (2000) for-

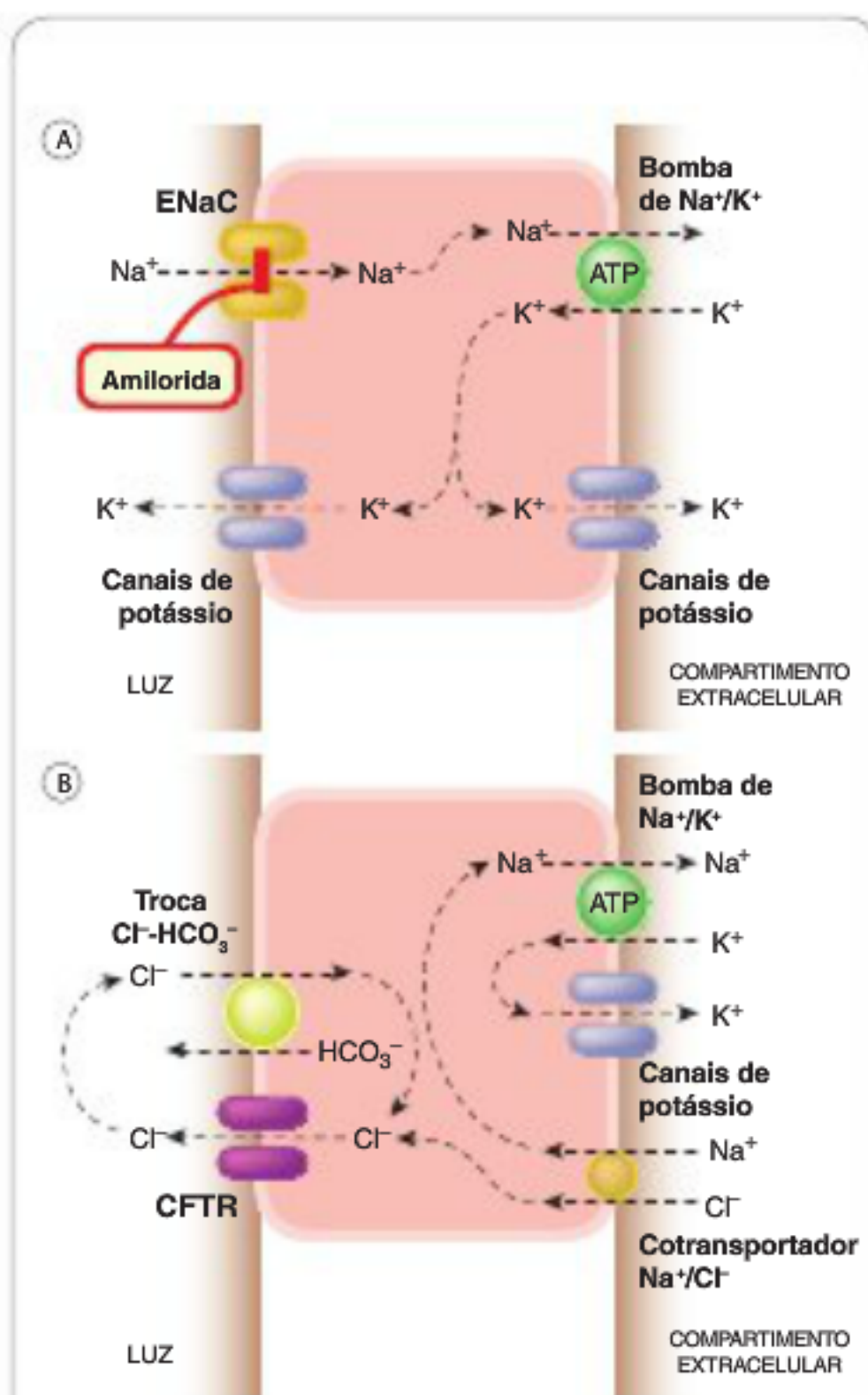


Fig. 4.13 Mecanismos de transporte epitelial de íons. Esses mecanismos são importantes nos túbulos renais (Cap. 28) e também em muitas outras situações, como nos tratos gastrointestinal e respiratório. **[A]** Transporte de sódio. Um tipo especial de canal de sódio epitelial (ENaC) controla a entrada de Na⁺ na célula, a partir da superfície luminal, sendo o Na⁺ bombeado ativamente para fora através da superfície apical da célula pela bomba de troca Na⁺-K⁺. O K⁺ se move passivamente através de canais de potássio. **[B]** Transporte de cloreto. O Cl⁻ sai da célula através de um canal especial na membrana, o regulador da condutância transmembrana da fibrose cística CFTR, do inglês, *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, depois de entrar na célula através da superfície apical pelo cotransportador Na⁺/Cl⁻, ou através da superfície luminal pelo cotransportador Cl⁻/HCO₃⁻.

necem dados mais detalhados. Os dois mecanismos (Fig. 4.13) estão envolvidos com o transporte de Na⁺ e de Cl⁻, respectivamente.

No caso do transporte de Na⁺, a secreção ocorre porque o Na⁺ entra passivamente por uma extremidade da célula e é bombeado ativamente na outra extremidade, e a água o segue passivamente. Uma classe de canais de sódio epiteliais (ENaCs, do inglês, *epithelial sodium channels*) altamente regulados, que permitem a entrada do Na⁺, é de suma importância para o processo.

Os canais epiteliais de sódio (De la Rosa *et al.*, 2000) estão amplamente expressos, não apenas nas células epiteliais, mas também em neurônios e outras células excitáveis, onde sua função é em grande parte desconhecida. Eles são regulados principalmente pela **aldosterona**, um hormônio produzido pelo córtex suprarrenal, que aumenta a reabsorção

de Na⁺ pelos rins (Cap. 28). A aldosterona, como outros hormônios esteroides, age regulando a expressão gênica (Cap. 3), causando um aumento na expressão de ENaC, aumentando, assim, a taxa de transporte de Na⁺ e de fluidos. Os ENaCs são bloqueados seletivamente por certos diuréticos, especialmente a **amilorida** (Cap. 28), um composto amplamente utilizado para estudar o funcionamento dos ENaCs em outras situações.

O transporte de cloreto é particularmente importante nas vias aéreas e no trato gastrointestinal. Nas vias aéreas, é essencial para a secreção de líquido, enquanto no cólon ele é responsável pela reabsorção de fluido, e a diferença está na disposição dos diversos transportadores e canais em relação à polaridade das células. O diagrama simplificado da Figura 4.13B representa a situação encontrada no pâncreas, onde a secreção depende do transporte de Cl⁻. A molécula-chave no transporte de Cl⁻ é o *regulador da condutância transmembrana da fibrose cística* (CFTR, do inglês, *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*; Hwang & Sheppard, 1999), assim chamado porque os estudos iniciais sobre a fibrose cística, uma doença hereditária, mostraram que se devia a uma deficiência na condutância de Cl⁻ na membrana das células epiteliais secretoras, e descobriu-se que o gene CFTR, identificado através de laboriosos estudos de ligação genética e isolado em 1989, codifica um canal de íon condutor de Cl⁻. Ocorrem consequências fisiológicas graves devidas à deficiência na secreção, especialmente nas vias aéreas, mas também em outros sistemas, como as glândulas sudoríparas e o pâncreas. Estudos de patologias associadas a mutações no gene CFTR revelaram muito sobre os mecanismos moleculares envolvendo o transporte de Cl⁻, mas ainda não houve um avanço terapêutico significativo. Por enquanto, não existem fármacos que interajam especificamente com os CFTRs.

Tanto o transporte de Na⁺ quanto o de Cl⁻ são regulados por mensageiros intracelulares, principalmente o Ca²⁺ e o AMPc, em que este último exerce seus efeitos ativando quinases proteicas, causando a fosforilação de canais e transportadores. O próprio CFTR é ativado pelo AMPc. No trato gastrointestinal, o aumento na formação de AMPc causa um grande aumento na taxa de secreção de fluido, um efeito que causa a diarreia profusa da infecção colérica (Cap. 3) e também de condições inflamatórias nas quais a formação de prostaglandinas está aumentada (Cap. 17). A ativação dos receptores acoplados à proteína G, que causam a liberação de Ca²⁺, também estimula a secreção, possivelmente através da ativação do CFTR. Outros capítulos deste livro dão muitos exemplos de fármacos que afetam a secreção epitelial através da ativação ou do bloqueio de receptores acoplados à proteína G.

Transporte epitelial de íons

- Muitos epitélios (p. ex., túbulos renais, glândulas exócrinas e vias aéreas) são especializados para o transporte de íons específicos.
- Esse tipo de transporte depende de uma classe especial de canais de sódio epiteliais (ENaCs, do inglês, *epithelial sodium channels*), que permitem a entrada de Na⁺ na célula em uma superfície, acoplada à extrusão ativa de Na⁺, ou troca por outro íon, na superfície oposta.
- O transporte de ânions depende de um canal de cloreto específico (regulador da condutância transmembrana da fibrose cística), cujas mutações são responsáveis pela fibrose cística.
- A atividade dos canais, bombas e transportadores de troca é regulada por diversos segundos mensageiros e receptores nucleares, que controlam o transporte de íons de maneiras específicas.

REFERÊNCIAS E LEITURA ADICIONAL

Referências gerais

Katz, B., 1966. Nerve, muscle and synapse. McGraw Hill, New York. *(Um registro clássico dos experimentos eletrofisiológicos pioneiros que estabeleceram as bases da função nervosa e muscular)*

Levitan, I.B., Kaczmarek, L.K., 2002. The neuron: cell and molecular biology, third ed. Oxford University Press, New York. *(Livro útil que trata dos canais iônicos e dos mecanismos sinápticos, bem como de outros aspectos da função neuronal)*

Nestler, E.J., Hyman, S.E., Malenka, R.C., 2008. Molecular neuropharmacology, second ed. McGraw-Hill, New York. *(Livro excelente e moderno)*

Nicholls, J.G., Fuchs, P.A., Martin, A.R., Wallace, B.G., 2001. From neuron to brain. Sinauer Associates, Sunderland. *(Excelente e bem escrito livro de neurociências)*

Segundos mensageiros e regulação do cálcio

Berridge, M.J., 1997. Elementary and global aspects of calcium signalling. J. Physiol. 499, 291–306. *(Revisão da sinalização via Ca^{2+} , que enfatiza os diversos mecanismos intracelulares que produzem padrões espaciais e temporais – “picos”, “ondas” etc.)*

Berridge, M.J., 2009. Inositol trisphosphate and calcium signalling mechanisms. Biochim. Biophys. Acta. Mol. Cell Res. 1793, 933–940. *(Um registro claro e atualizado sobre os mecanismos e a versatilidade da sinalização de cálcio)*

Berridge, M.J., Bootman, M.D., Roderick, H.L., 2003. Calcium signalling: dynamics, homeostasis and remodelling. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 4, 517–529.

Clapham, D.E., 2007. Calcium signalling. Cell 131, 1047–1056. *(Artigo curto de revisão excelente, bem ilustrado e claro – recomendado)*

Fliegert, R., Gasser, A., Guse, A.H., 2007. Regulation of calcium signalling by adenine-based second messengers. Biochem. Soc. Trans. 35, 109–114. *(Resumo sobre o papel dos segundos mensageiros cADPR e NAADP)*

Mikoshiba, K., 2007. IP_3 receptor/ Ca^{2+} channel: from discovery to new signaling concepts. J. Neurochem. 102, 1426–1446. *(Registro interessante da descoberta do receptor de IP_3 e sua função)*

Excitação e canais iônicos

Ashcroft, F.M., 2000. Ion channels and disease. Academic Press, San Diego. *(Um livro muito útil que descreve a fisiologia dos diferentes tipos de canais iônicos e a relaciona à sua estrutura molecular; o livro enfatiza a importância das “canalopatias”, defeitos genéticos nos canais associados a doenças)*

Ashcroft, F.M., 2006. From molecule to malady. Nature 440, 440–447. *(Resumo breve e atual sobre as canalopatias anteriores)*

Catterall, W.A., 2000. From ionic currents to molecular mechanisms: the structure and function of voltage-gated sodium channels. Neuron 26, 13–25. *(Artigo de revisão útil)*

De la Rosa, D.A., Canessa, C.M., Fyfe, G.K., Zhang, P., 2000. Structure and regulation of amiloride-sensitive sodium channels. Annu. Rev. Physiol. 62, 573–594. *(Revisão geral da natureza e função dos canais de sódio “epiteliais”)*

Goldstein, S.A.N., Bockenhauer, D., Zilberberg, N., 2001. Potassium leak channels and the KCNK family of two-P-domain subunits. Nat. Rev. Neurosci. 2, 175–184. *(Revisão dessa importante classe de canais de potássio)*

Hille, B., 2001. Ionic channels of excitable membranes. Sinauer Associates, Sunderland. *(Registro detalhado e claro dos princípios básicos dos canais iônicos, com ênfase em suas propriedades biofísicas)*

Jenkinson, D.H., 2006. Potassium channels—multiplicity and challenges. Br. J. Pharmacol. 147 (Suppl.), 63–71. *(Artigo curto e útil sobre os muitos tipos de canal de K^+)*

Reimann, F., Ashcroft, F.M., 1999. Inwardly rectifying potassium channels. Curr. Opin. Cell. Biol. 11, 503–508. *(Revisão que descreve os diversos mecanismos por meio dos quais os canais de potássio retificadores de entrada são modulados)*

Shieh, C.-C., Coghlan, M., Sullivan, J.P., Gopalakrishnan, M., 2000. Potassium channels: molecular defects, diseases and therapeutic opportunities. Pharmacol. Rev. 52, 557–593. *(Revisão abrangente da fisiopatologia e farmacologia dos canais de potássio)*

Contração muscular

Berridge, M.J., 2008. Smooth muscle cell calcium activation mechanisms. J. Physiol. 586, 5047–5061. *(Excelente artigo de revisão descrevendo os diferentes mecanismos através dos quais os sinais de cálcio controlam a atividade nos diferentes tipos de músculo liso – complicado, porém claro)*

Bers, D.M., 2002. Cardiac excitation-contraction coupling. Nature 415, 198–205. *(Artigo de revisão curto e bem ilustrado)*

Priori, S.G., Napolitano, C., 2005. Cardiac and skeletal muscle disorders caused by mutations in the intracellular Ca^{2+} release channels. J. Clin. Invest. 115, 2033–2038. *(Discute as mutações de RyR em diferentes doenças hereditárias)*

Secreção e exocitose

Burgoyne, R.D., Morgan, A., 2002. Secretory granule exocytosis. Physiol. Rev. 83, 581–632. *(Revisão abrangente da maquinaria molecular responsável pela exocitose secretora)*

Greger, R., 2000. The role of CFTR in the colon. Annu. Rev. Physiol. 62, 467–491. *(Um resumo útil das informações sobre o CFTR e a secreção epitelial. É mais geral do que o título sugere)*

Hwang, T.-C., Sheppard, D.N., 1999. Molecular pharmacology of the CFTR channel. Trends Pharmacol. Sci. 20, 448–453. *(Descrição de métodos que visam a encontrar fármacos terapêuticos que alterem a função do canal CFTR)*

Stanley, E.E., 1997. The calcium channel and the organization of the presynaptic transmitter release face. Trends Neurosci. 20, 404–409. *(Discute a microfisiologia envolvida na liberação de vesículas)*

Südhof, T.C., 2004. The synaptic vesicle cycle. Annu. Rev. Neurosci. 27, 509–547. *(Resume os avanços recentes na compreensão da liberação de vesículas ao nível molecular)*

5

Proliferação, apoptose, reparo e regeneração celular

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Este capítulo trata da proliferação, apoptose, reparo e regeneração celular e de como esses fenômenos estão relacionados com as ações dos fármacos abordados neste livro. Aproximadamente 10 bilhões de células são produzidas pelo organismo diariamente através da divisão celular — uma produção que deve ser contrabalançada através da eliminação de um número semelhante de células. Discutiremos primeiramente as alterações que ocorrem dentro de uma célula individual quando, após a estimulação por fatores de crescimento, ela se prepara para se dividir em duas células-filhas. Consideraremos então a interação das células, fatores de crescimento e matriz extracelular durante a proliferação celular. Descreveremos o fenômeno da apoptose (uma série de eventos programados que culminam com a morte celular), delineando as alterações que ocorrem em uma célula que se prepara para morrer, e as vias intracelulares que levam à sua morte. Consideraremos como esses processos estão relacionados com o reparo do tecido lesado e com a possibilidade de regeneração. Por fim, consideraremos a significância fisiopatológica desses eventos e as implicações para o potencial desenvolvimento de fármacos clinicamente úteis.

PROLIFERAÇÃO CELULAR

A proliferação celular está envolvida em muitos processos fisiológicos e patológicos, incluindo crescimento, cura, reparo, hipertrofia, hiperplasia e o desenvolvimento de tumores. A *angiogênese* (desenvolvimento de novos vasos sanguíneos) ocorre necessariamente durante muitos desses processos.

As células em proliferação passam pelo que é chamado de ciclo celular, durante o qual a célula replica todos os seus componentes e então se fende em duas células-filhas idênticas. Os receptores tirosina quinases ou receptores vinculados a quinases, e a cascata de proteína quinase ativada por mitógeno (MAP quinase) (Cap. 3) são importantes componentes das vias de sinalização nas células em proliferação. Em todos os casos, as vias culminam na transcrição de genes que controlam o ciclo celular.

O CICLO CELULAR

O ciclo celular é uma série ordenada de eventos que consiste em diversas fases em sequência (Fig. 5.1). Essas são:

- G₁: preparação para a síntese de DNA
- S: síntese do DNA e duplicação do cromossomo
- G₂: preparação para a divisão
- mitose (M): divisão em duas células-filhas.

Em células que estão continuamente em divisão, as fases G₁, S e G₂ compreendem a *interfase* — a fase entre uma mitose e a próxima.

A divisão celular requer o controle temporal preciso de dois eventos críticos do ciclo: a fase S (replicação do DNA) e a fase M (mitose). A entrada em cada uma dessas fases é rigidamente regulada, e existe um *check point* ou “ponto de controle” (ponto de

restrição) no ciclo no início da fase S e outro no início da fase M. Um dano no DNA provoca a interrupção do ciclo em qualquer uma dessas duas fases. A integridade dos pontos de controle é crítica para a manutenção da estabilidade genética, sendo que a falha desses pontos de controle em interromper o ciclo quando eventualmente necessário é uma marca distintiva do câncer.

Em um indivíduo adulto, a maioria das células não está em divisão constante; muitas passam grande parte do tempo numa fase quiescente fora do ciclo celular, a fase denominada G₀ (Fig. 5.1). Os neurônios e as células da musculatura esquelética passam todo o seu tempo de vida na fase G₀; já as células da medula óssea e as células de revestimento do trato gastrointestinal se dividem diariamente.

As células quiescentes podem ser ativadas para entrar na fase G₁ através de estímulos químicos associados com lesão; por exemplo, uma célula quiescente da pele pode ser estimulada por um ferimento para entrar em divisão e reparar a lesão. O impulso para uma célula entrar no ciclo celular (*i. e.*, sair de G₀ para G₁) pode ser fornecido por diversos estímulos, entre os quais os mais importantes são os *fatores de crescimento*, atuando em receptores próprios, embora a ação de ligantes em receptores acoplados a proteínas G (Cap. 3) possa também estimular a célula a entrar no ciclo celular.

Os fatores de crescimento estimulam a produção de dois tipos de sinal:

1. Reguladores positivos do ciclo celular, que controlam as alterações necessárias para a divisão celular.
2. Reguladores negativos, que controlam os reguladores positivos.

A manutenção de números normais de células nos tecidos e órgãos faz com que seja necessário um equilíbrio entre as forças regulatórias positivas e as forças regulatórias negativas. A apoptose também tem função no controle do número de células (ver adiante).

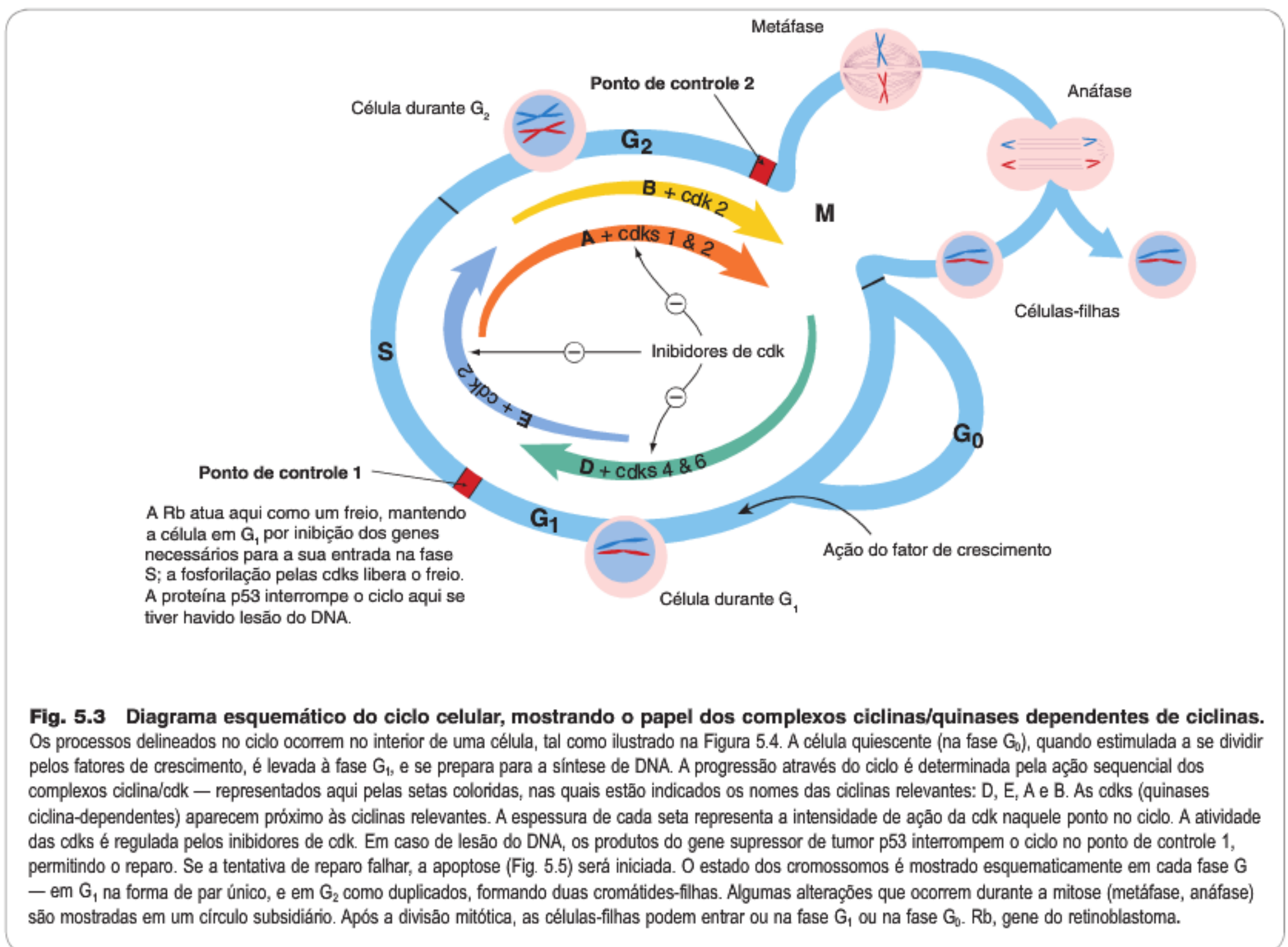
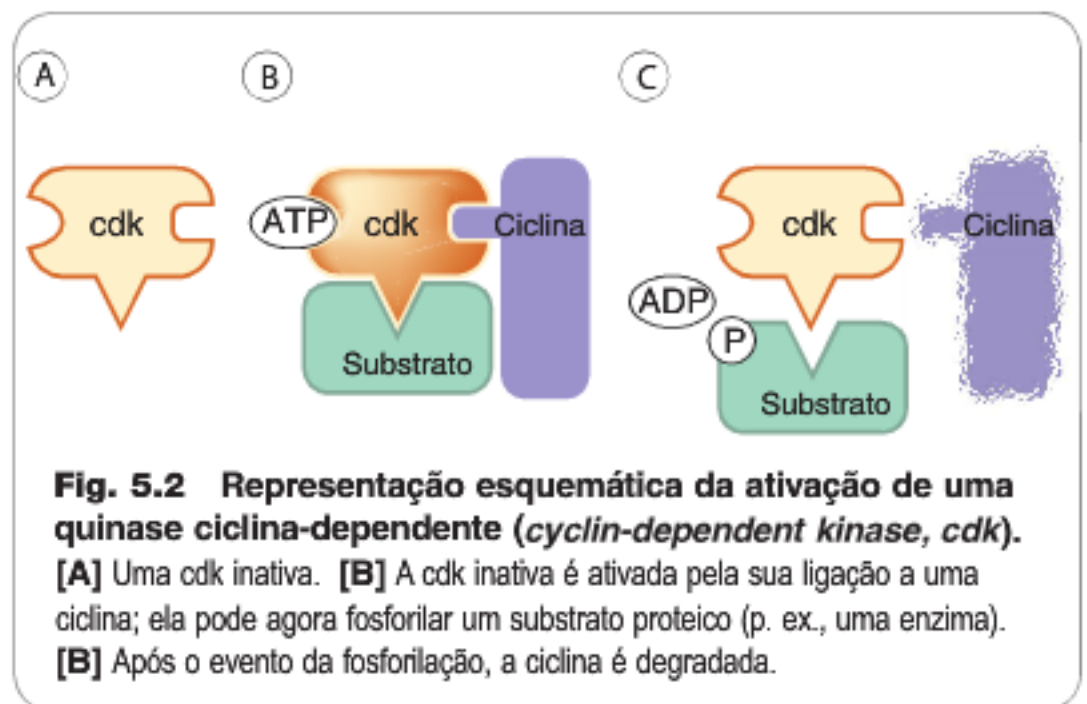
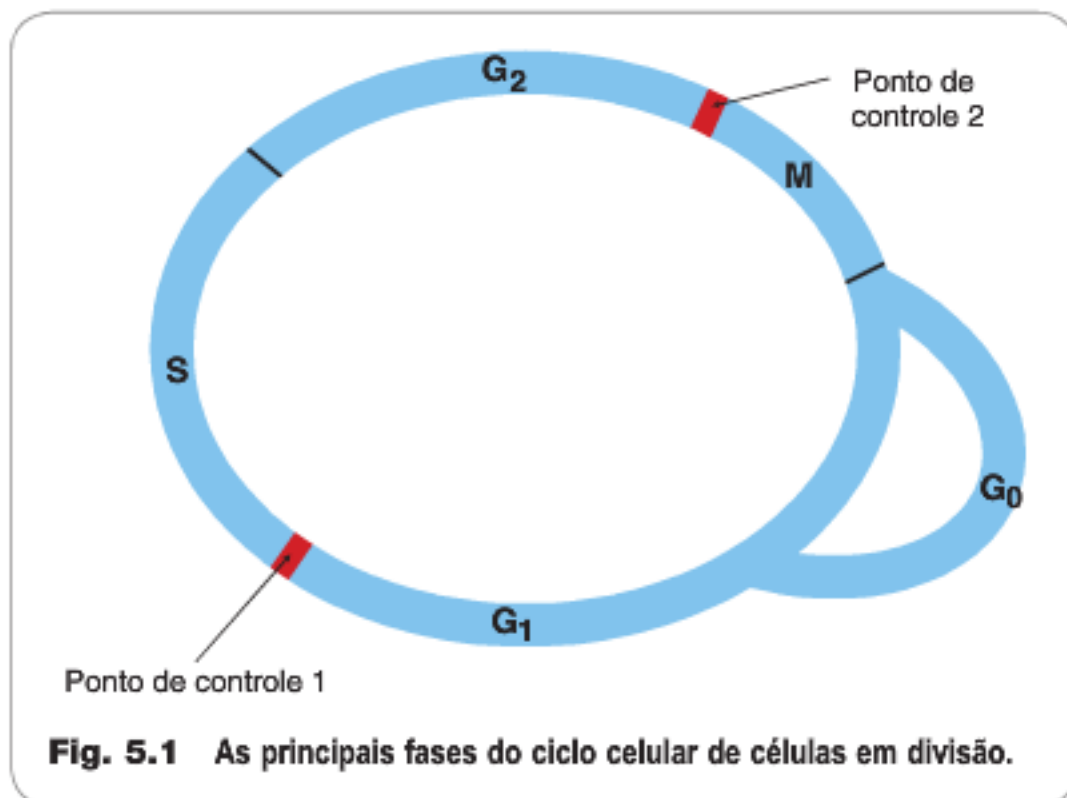
REGULADORES POSITIVOS DO CICLO CELULAR

O ciclo tem início quando um fator de crescimento atua em uma célula quiescente, levando-a a se dividir. Os fatores de crescimento estimulam a produção dos reguladores do ciclo celular, que são codificados pelos genes de resposta tardia.

Duas famílias de proteínas, as *ciclínas* e as *quinases dependentes de ciclínas* (cdks, do inglês, *cyclin-dependent kinases*), controlam o progresso ao longo do ciclo. As cdks, funcionando em sequência, fosforilam diversas proteínas (*p. ex.*, enzimas) — ativando algumas e inibindo outras — de modo a coordenar suas atividades.

Cada cdk permanece inativa até ligar-se a uma ciclína; tal ligação capacita a cdk a fosforilar a(s) proteína(s) necessária(s) para uma etapa particular do ciclo celular. É a ciclína que determina qual(is) proteína(s) é(são) fosforilada(s). Depois que ocorre o evento de fosforilação, a ciclína é degradada (Fig. 5.2) pelo sistema ubiquitina/protease. Esse sistema envolve várias enzimas atuando de modo sequencial para adicionar pequenas moléculas de ubiquitina à ciclína. O polímero de ubiquitina resultante atua como uma “etiqueta de endereçamento”, que direciona a ciclína para o proteossomo onde ocorre sua degradação.

Existem oito principais grupos de ciclínas. Aquelas que são importantes para o controle do ciclo celular são as ciclínas A, B, D e E. Cada ciclína causa ativação e está associada a uma cdk particular. A ciclína A ativa as cdks 1 e 2; a ciclína B ativa a cdk 1; a ciclína D ativa as cdks 4 e 6; e a ciclína E ativa a cdk 2. A



precisão temporal de cada ativação é essencial, e muitas proteínas do ciclo são degradadas após terem exercido sua função. A Figura 5.3 esquematiza as ações dos complexos ciclina/cdk no ciclo celular.

A atividade desses complexos ciclina/cdk é modulada por várias forças regulatórias negativas (discutidas a seguir), a maioria das quais atua em algum dos dois pontos de controle.

Em células G_0 quiescentes, a ciclina D encontra-se presente em baixas concentrações, e uma proteína regulatória importante — a proteína Rb¹ — está hipofosforilada. A proteína Rb hipofosforilada

¹Assim denominada pois mutações do gene *Rb* associam-se a retinoblastomas.

interrompe o ciclo celular para verificação no ponto de controle 1 através de inibição da expressão de diferentes proteínas críticas para a progressão do ciclo celular. A proteína Rb realiza essa função por ligação a fatores de transcrição, que controlam a expressão dos genes que codificam as ciclinas E e A, a DNA polimerase, a timidina quinase, a di-hidrofolato redutase etc. — todas elas essenciais para a replicação do DNA durante a fase S.

A ação de fator de crescimento em uma célula em G_0 impulsiona seu ingresso na fase G_1 , fase na qual a célula se prepara para a fase S através da síntese dos RNAs mensageiros e das proteínas necessárias para replicação do DNA.

Durante a fase G_1 , a concentração de ciclina D aumenta e o complexo ciclina D/cdk fosforila e ativa as proteínas necessárias.

No meio da fase G_1 , o complexo ciclina D/cdk fosforila a proteína Rb, liberando um fator de transcrição que ativa os genes que codificam componentes essenciais para a próxima fase do ciclo — a síntese de DNA. A ação do complexo ciclina E/cdk é necessária para a transição da fase G_1 para a fase S, ou seja, após o ponto de controle 1.

Uma vez passado o ponto de controle 1, durante a fase S, os processos que se iniciaram não podem ser revertidos, e a célula é obrigada a continuar com a replicação do DNA e com a mitose. Os complexos ciclina E/cdk e ciclina A/cdk regulam o progresso ao longo da fase S, fosforilando e, portanto, ativando proteínas/enzimas envolvidas na síntese do DNA.

Na fase G_2 , a célula, que agora dobrou o número de cromossomos, deve duplicar todos os outros componentes celulares para alocação nas duas células-filhas. Ocorre então a síntese dos RNAs mensageiros e das proteínas de que a célula necessita.

Os complexos ciclina A/cdk e ciclina B/cdk estão ativos durante a fase G_2 e são necessários para que a célula entre na fase M, ou seja, para passar do ponto de controle 2. A presença do complexo ciclina B/cdk no núcleo é necessária para que o processo de mitose tenha início.

A **mitose** ocorre em quatro estágios:

- **Prófase.** Os cromossomos duplicados (que até este momento formavam uma massa emaranhada preenchendo o núcleo) se condensam, cada um nesse momento consistindo em duas cromátides-filhas (o cromossomo original e uma cópia). Estas são então liberadas no citoplasma à medida que a membrana nuclear se desintegra.
- **Metáfase.** Os cromossomos alinham-se no equador da célula (Fig. 5.3).
- **Anáfase.** Um dispositivo especializado, o aparelho mitótico, captura os cromossomos e os conduz para pólos opostos da célula em divisão (Fig. 5.3).
- **Telófase.** Forma-se uma membrana nuclear em torno de cada conjunto de cromossomos. Finalmente, o citoplasma se divide entre as duas células-filhas em formação. Nesse momento, cada célula-filha se encontrará na fase G_0 , e aí permanecerá a menos que seja estimulada a entrar na fase G_1 como descrito anteriormente.

Durante a metáfase, os complexos de ciclinas A e B fosforilam proteínas do citoesqueleto, histonas, e possivelmente componentes do fuso (os microtúbulos pelos quais as cromátides são tracionadas durante a metáfase).

REGULADORES NEGATIVOS DO CICLO CELULAR

Como já mencionado, um dos principais reguladores negativos é a proteína Rb que — enquanto está hipofosforilada — mantém parado o ciclo celular em verificação. Os inibidores das cdk também funcionam como reguladores negativos, sendo o ponto de controle 1 seu principal ponto de atuação.

Existem duas famílias de inibidores:

1. A família *CIP* (*cdk inhibitory proteins*, proteínas inibidoras de cdk, também denominadas *KIP* [*kinase inhibitory proteins*], proteínas inibidoras de quinases) — proteínas p21, p27 e p57.
2. A família *Ink* (*inhibitors of kinases*, inibidores de quinases) — proteínas p16, p19 e p15.

A ação da p21 serve como exemplo do papel de um inibidor de ciclina/cdk. A proteína p21 é controlada pelo gene p53 — um regulador negativo particularmente importante que tem relevância na carcinogênese — que opera no ponto de controle 1.

Inibição do ciclo celular no ponto de controle 1

O gene p53 foi denominado “guardião do genoma”. Ele codifica um fator de transcrição — a proteína p53. Em células saudáveis normais, a concentração de equilíbrio da proteína p53 é baixa. No entanto, quando ocorre lesão do DNA, a proteína acumula-se e ativa a transcrição de diversos genes, um dos quais codifica a proteína p21. Essa proteína inativa complexos ciclina/cdk, impedindo assim a fosforilação da proteína Rb, o que implica que o ciclo fica detido no ponto de controle 1. Isso permite o reparo do DNA. Caso o reparo seja realizado com sucesso, o ponto de controle 1 é transposto e o ciclo prossegue com ingresso na fase S. Se o reparo não for bem-sucedido, o gene p53 desencadeia a apoptose — isto é, o suicídio celular (ver adiante).

Inibição do ciclo celular no ponto de controle 2

Uma lesão no DNA pode provocar interrupção do ciclo no ponto de controle 2, porém os mecanismos envolvidos não estão bem elucidados. Um dos fatores envolvidos parece ser a inibição do acúmulo do complexo ciclina B/cdk no núcleo.

Para mais detalhes sobre o controle do ciclo celular, veja o item sobre *MicroRNAs* (p. 72) e Swanton (2004).

INTERAÇÕES ENTRE CÉLULAS, FATORES DE CRESCIMENTO E MATRIZ EXTRACELULAR

Durante a proliferação celular, existe um arranjo de interações recíprocas entre os fatores de crescimento, células, *matriz extracelular* (MEC), e as *metaloproteinases da matriz* (MPMs, ver a seguir). Sendo secretada pelas células, a MEC fornece a trama de sustentação para as próprias células e também influencia profundamente o comportamento das células através de *integrinas* celulares (ver adiante). A expressão da matriz é regulada pela ação de fatores de crescimento e citocinas nas células (Verrecchia & Mauviel, 2007; Jäverläinen *et al.*, 2009). O estado de ativação de alguns

Ciclo celular



- O termo **ciclo celular** refere-se a uma sequência de eventos que ocorrem dentro de uma célula à medida que ela se prepara para entrar em divisão.
- As fases do ciclo celular são:
 - G_1 : preparo para a síntese do DNA
 - S: síntese do DNA
 - G_2 : preparo para a divisão
 - mitose: divisão em duas células-filhas.
- A ação do fator de crescimento estimula a célula quiescente — dita estar em G_0 — a dividir-se, ou seja, iniciar a fase G_1 .
- Na fase G_0 , uma proteína hipofosforilada, codificada pelo gene Rb, mantém o ciclo parado nessa fase através de inibição da expressão de fatores críticos necessários para a replicação do DNA.
- O progresso do ciclo é controlado por quinases específicas (quinases dependentes de ciclinas; cdk), que são ativadas por ligação a proteínas denominadas ciclinas.
- O ciclo é orientado por quatro principais complexos ciclina/cdk envolvendo as ciclinas D, E, A e B; o primeiro complexo, ciclina D/cdk, interrompe a inibição mediada pela proteína Rb.
- Várias famílias de proteínas atuam como inibidores de cdk. Uma proteína importante é a p21, que é expressa quando uma lesão do DNA causa transcrição do gene p53. A proteína p21 paralisa o ciclo no ponto de controle 1.

fatores de crescimento é, por sua vez, determinado pela matriz, uma vez que eles são sequestrados por interação com componentes da matriz e liberados por enzimas (p. ex., MPMs) secretadas pelas células.

Uma parte fundamental desses processos é a ação dos fatores de crescimento — os quais atuam através de receptores de tirosina quinases ou receptores acoplados a quinases (Cap. 3) iniciando o ciclo celular. Existem numerosos fatores de crescimento, entre os quais os exemplos importantes são o *fator de crescimento de fibroblastos* (FGF), *fator de crescimento epidérmico* (EGF), *fator de crescimento dependente de plaquetas* (PDGF), *fator de crescimento endotelial vascular* (VEGF) e *fator transformador de crescimento* (TGF)- β .

Os principais componentes da matriz extracelular são:

- Elementos formadores de fibras, por exemplo, *espécies de colágeno* (as principais proteínas da matriz), e *elastina*.
- Não formadores de fibra, por exemplo, *proteoglicanos*, *glicoproteínas* e *proteínas de adesão* (p. ex., *fibronectina*). Os proteoglicanos possuem papel na regulação do crescimento, em parte funcionando como um reservatório de fatores de crescimento sequestrados (como especificado anteriormente). Alguns proteoglicanos estão associados à superfície celular, onde colaboram na ligação das células à matriz. As proteínas de adesão ligam os diversos elementos à matriz e também formam ligações entre as células e a matriz através de integrinas presentes nas células (ver adiante).

Outras proteínas na MEC são as *trombospondinas* (Cap. 24) e a *osteopontina* (Cap. 35), que são elementos não estruturais, embora modulem interações célula-matriz e processos de reparo. A produção dos componentes da MEC é regulada por fatores de crescimento, principalmente o fator transformador de crescimento- β (TGF- β).

▼ Até recentemente, a importância da MEC na ação de fármacos era subestimada. Tanto os efeitos adversos quanto os benéficos de alguns fármacos são devidos a efeitos sobre a MEC. Assim, os glicocorticoides reduzem a síntese de colágeno na inflamação crônica, os inibidores da ciclo-oxigenase-2 (COX-2) podem modificar processos fibróticos através de uma provável ação sobre o TGF- β , e as estatinas podem diminuir a fibrose por inibição da produção do fator de crescimento do tecido conjuntivo induzido por angiotensina (Rupérez *et al.*, 2007). A ação das estatinas (Cap. 23) na redução das MPMs circulantes e a diminuição na expressão de MPMs podem contribuir para seu efeito sobre doenças cardiovasculares (Tousoulis *et al.*, 2009). Os efeitos adversos de alguns fármacos atribuídos a algum efeito na MEC incluem a osteoporose e o adelgaçamento da pele causado pelos glicocorticoides (discutidos por Järveläinen *et al.*, 2009). A MEC é também um importante alvo na busca por novos fármacos.

O PAPEL DAS INTEGRINAS

▼ As integrinas são receptores transmembrana associados a quinases (Cap. 3), com subunidades α e β que, por interação com os elementos da MEC no compartimento extracelular (p. ex., fibronectina), medeiam várias respostas celulares, tais como o rearranjo do citoesqueleto (não discutido aqui) e a correção da função dos fatores de crescimento. A sinalização intracelular tanto pelos receptores de fatores de crescimento quanto pelas integrinas é importante para a proliferação celular ótima (Fig. 5.4). A estimulação pelas integrinas ativa uma via intracelular de transdução, a qual, através de uma proteína adaptadora e uma enzima (*quinase de adesão focal*), pode ativar a cascata de quinases que forma parte da via de sinalização dos fatores de crescimento. A inter-relação entre a via das integrinas e a via dos fatores de crescimento ocorre também por vários outros meios (Streuli & Akhtar, 2009). A autofosforilação dos receptores para fatores de crescimento (Cap. 3) é incrementada pela ativação das integrinas, e a adesão à matriz extracelular mediada por integrinas (Fig. 5.4) não somente suprime as concentrações dos inibidores de cdk, como também é necessária para a expressão das ciclinas A e D e, portanto,

*Nota da Revisão Científica: As siglas derivam das expressões originais em inglês e são usuais entre nós: FGF, *fibroblast growth factor*; EGF, *epidermal growth factor*; PDGF, *platelet-dependent growth factor*; VEGF, *vascular endothelial growth factor*; e TGF, *transforming growth factor*.

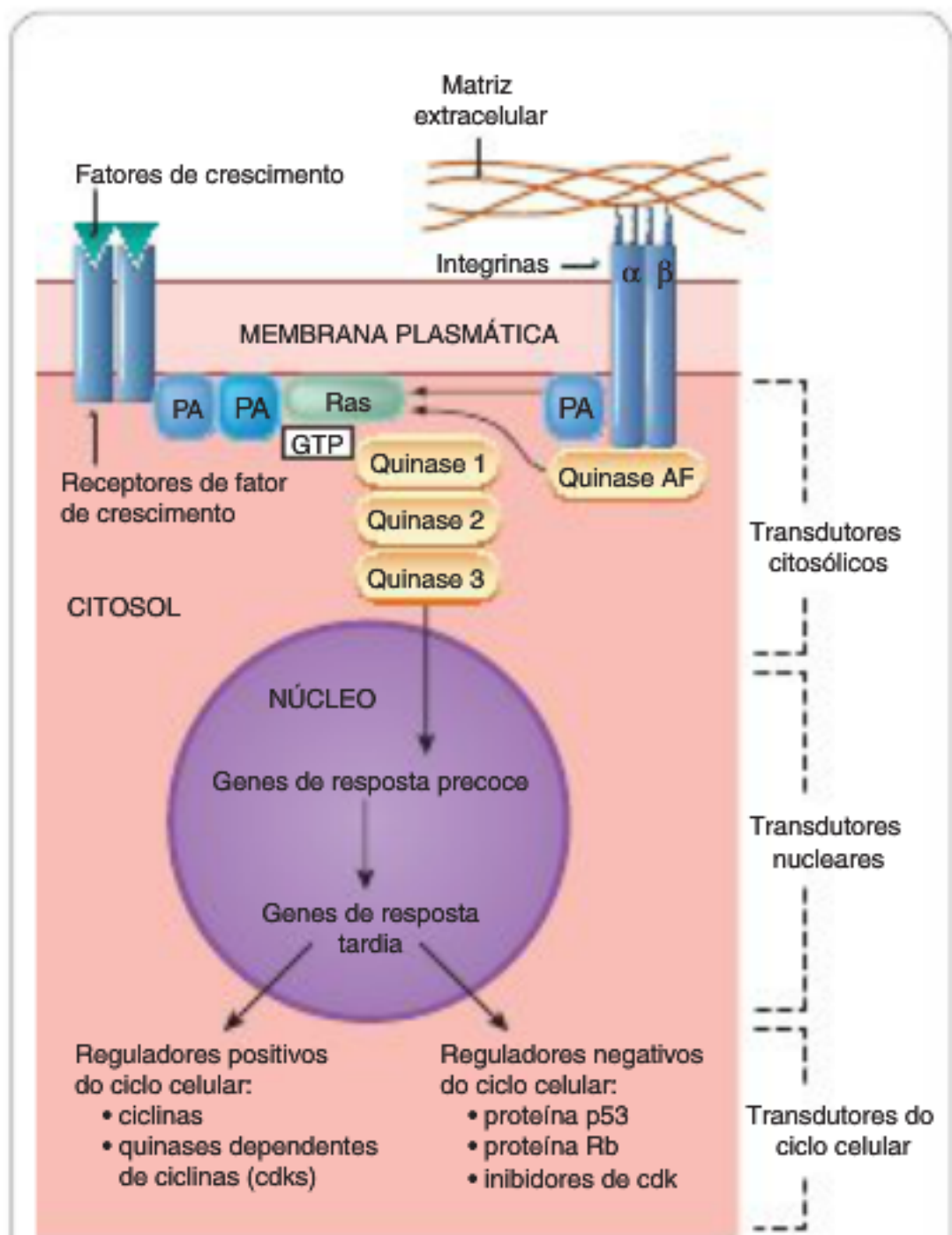


Fig. 5.4 Diagrama simplificado do efeito dos fatores de crescimento em uma célula em G_0 . O efeito global da ação dos fatores de crescimento é a geração dos transdutores do ciclo celular. Uma célula como ilustrada nesta figura entra na fase G_1 do ciclo celular. A maior parte dos receptores de fatores de crescimento integra uma tirosina quinase (Fig. 3.15). Esses receptores dimerizam-se (formam pares), e então cada um fosforila os resíduos de tirosina do outro. Os transdutores citosólicos iniciais incluem proteínas que se ligam aos resíduos de tirosina fosforilados. O efeito ótimo requer a cooperação da ação das integrinas. As integrinas (que possuem subunidades α e β) conectam a matriz extracelular com as vias de sinalização intracelulares e também com o citoesqueleto da célula (não mostrado aqui). Receptores acoplados à proteína G também podem estimular a proliferação celular, pois suas vias intracelulares podem conectar-se à cascata Ras/quinase (não mostrada aqui). PA, proteína adaptadora; quinase AF, quinase de adesão focal; Rb, retinoblastoma.

para a progressão do ciclo celular. Além disso, a ação das integrinas estimula sinais inibidores da apoptose (ver a seguir), facilitando a ação do fator de crescimento. Ver revisões sobre esse assunto em Gamberg *et al.*, 2009 e Barczyk *et al.*, 2010.

Alguns anticorpos monoclonais recém-introduzidos são direcionados para as integrinas, incluindo o **natalizumabe**, utilizado no tratamento da esclerose múltipla (Baker & Hagg, 2007), e o **abciximabe**, um antitrombótico (Cap. 24).

O PAPEL DAS METALOPROTEINASES DA MATRIZ

▼ A degradação da matriz extracelular pelas metaloproteinases é necessária durante o crescimento, reparo e remodelamento dos tecidos. Essas enzimas são secretadas na forma de precursores inativos pelas células locais. Quando os fatores de crescimento estimulam uma célula a entrar no ciclo celular, eles também estimulam a produção de metaloproteinases, as quais esculpem a matriz — produzindo

Interações entre células, fatores de crescimento e a matriz



- As células encontram-se imersas na matriz extracelular (MEC), a qual é secretada pelas próprias células.
- A MEC influencia profundamente as células através das integrinas celulares; ela constitui também um reservatório de fatores de crescimento através de seu sequestro.
- As integrinas são receptores transmembrana que, por interação com elementos da MEC, cooperam com as vias de sinalização dos fatores de crescimento o que é necessário para a otimização da divisão celular e também medeiam os ajustes do citoesqueleto dentro da célula.
- Estimuladas por fatores de crescimento, as células liberam metaloproteinases que degradam a matriz local como preparação para o aumento no número de células.
- As metaloproteinases liberam fatores de crescimento da MEC e podem ativar alguns fatores que estão presentes em forma de precursores.

as alterações locais necessárias para o aumento do número de células resultante do processo. Por sua vez, as metaloproteinases influem na liberação dos fatores de crescimento da matriz como descrito anteriormente e, em alguns casos (p. ex., interleucina [IL]-1 β), no seu processamento da forma precursora para a forma ativa.

A ação dessas enzimas é regulada pelos TIMPS (*tissue inhibitors of metalloproteinases*, inibidores teciduais de metaloproteinases), que também são secretados pelas células locais.

Além da função fisiológica mencionada anteriormente, as metaloproteinases estão envolvidas na destruição tecidual que ocorre em várias doenças, tais como artrite reumatoide, osteoartrite, periodontite, degeneração macular e reestenose do miocárdio. Possuem também papel crítico no crescimento, invasão e metástase de tumores etc. Ver revisões em Clark *et al.*, (2008), Skiles *et al.*, (2004) e Marastoni *et al.* (2008). Muitos esforços foram colocados no desenvolvimento de inibidores sintéticos de MPMs para o tratamento de câncer e problemas inflamatórios, porém, até o momento, os ensaios clínicos revelaram eficácia limitada e efeitos adversos significativos (Fingleton, 2008). A **doxiciclina**, um antibiótico, também inibe as MPMs, e está sendo utilizada experimentalmente com esse propósito.*

ANGIOGÊNESE

A angiogênese, que normalmente acompanha a proliferação celular, é a formação de novos capilares a partir de pequenos vasos sanguíneos preexistentes, sem os quais os novos tecidos, incluindo tumores, não podem crescer. Estímulos angiogênicos, no contexto da proliferação celular, incluem a ação de diversos fatores de crescimento e citocinas, principalmente o *fator de crescimento endotelial vascular* (VEGF). A sequência de eventos é a seguinte:

1. A membrana basal é degradada localmente por proteases.
2. As células endoteliais migram para fora, formando um botão.

3. Seguindo as células líderes, as células endoteliais proliferam sob influência do VEGF.
4. Há depósito de matriz em torno do novo capilar.

Emprega-se um anticorpo monoclonal direcionado contra o VEGF, o **bevacizumabe**, como um tratamento coadjuvante para diferentes tipos de câncer (Cap. 55), e também, através de injeção intra-ocular, para o tratamento de degeneração macular associada à idade, uma condição na qual há proliferação de vasos sanguíneos da retina, causando cegueira.

APOPTOSE E REMOÇÃO CELULAR

A apoptose é o suicídio celular por um mecanismo constitutivo de autodestruição que consiste em uma sequência geneticamente programada de eventos bioquímicos. Compreende-se assim que a apoptose é diferente da necrose, que é uma desintegração desorganizada das células lesadas resultando em produtos que desencadeiam a resposta inflamatória. Para uma revisão detalhada, ver Aslan & Thomas (2009).

A apoptose possui um papel essencial na embriogênese, ajudando a moldar órgãos durante o desenvolvimento através da eliminação de células que se tornaram redundantes. É o mecanismo que diariamente remove de maneira discreta 10 bilhões de células do corpo humano. Está envolvida em inúmeros eventos fisiológicos: a descamação do revestimento intestinal, a morte de neutrófilos envelhecidos e a renovação (*turnover*) dos tecidos *pari passu* da evolução do recém-nascido para a maturidade. É a base para o desenvolvimento da autotolerância pelo sistema imunológico (Cap. 6) e atua como uma defesa de primeira linha contra mutações carcinogênicas através do expurgo de células com DNA anormal que poderiam vir a se tornar malignas.

A fisiopatologia de muitas condições envolve distúrbios na apoptose. As condições associadas a apoptose excessiva incluem:

- doenças crônicas degenerativas como doença de Alzheimer, esclerose múltipla e mal de Parkinson (Cap. 39)
- condições com lesões teciduais agudas ou perda celular como um infarto do miocárdio (Cap. 21), acidente vascular cerebral e lesão da medula espinal (Cap. 39)
- esgotamento de células T na infecção pelo HIV (Cap. 51)
- osteoartrite (Cap. 35)
- doença hematológica como anemia aplásica (Cap. 24).

Os exemplos de apoptose defeituosa compreendem:

- escape da resposta imune por células cancerosas e resistência a quimioterapia (Cap. 55)
- doenças autoimunes/inflamatórias como miastenia grave (Cap. 13), artrite reumatoide (Cap. 26), e asma brônquica (Cap. 27)
- infecções virais com erradicação ineficiente de células infectadas por vírus (Cap. 51).

▼ A apoptose é particularmente importante para a regulação da resposta imunológica e para as muitas condições nas quais ela é um componente subjacente. Evidências recentes mostram que as células T possuem uma via de regulação negativa controlada por *receptores de morte celular programada* de superfície (p. ex., receptor PD-1), e que normalmente existe um equilíbrio entre as vias de estimulação ativada por antígenos e essa via de regulação negativa indutora de apoptose. Tal equilíbrio é importante para a manutenção da tolerância periférica. Um distúrbio nesse equilíbrio pode ser visto em doenças autoimunes, na “exaustão” de células T nas doenças virais crônicas como HIV, e possivelmente no escape dos tumores da destruição imunológica (Zha *et al.*, 2004).

A apoptose é uma *resposta padrão*, ou seja, a sinalização ativa contínua por fatores tróficos tecido-específicos, citocinas e hormônios, e fatores de contato célula-célula (moléculas de adesão, integrinas etc.) podem ser necessários para a sobrevivência e viabilidade celular, e o mecanismo de autodestruição é automaticamente ativado, a menos que seja inibido de forma ativa e contínua por

*Nota da Revisão Científica: Especialmente em Odontologia no Brasil, doses baixas (“não antibióticas”) de doxiciclina têm lugar como estratégia coadjuvante no tratamento da periodontite juvenil. Uma revisão recente pode ser vista em Caton J. Ryan M.E., 2011. Clinical studies on the management of periodontal diseases utilizing subantimicrobial dose doxycycline (SDD). Pharmacol. Res. 63, 114–20.

esses fatores antiapoptóticos. Diferentes tipos celulares necessitam de diferentes conjuntos de fatores de sobrevivência, os quais funcionam apenas localmente. A célula morre caso se extravie ou seja desalojada do território onde operam seus sinais de sobrevivência parácrinos.

A retirada desses fatores de sobrevivência celular — que foi denominada “morte por negligência” — não é a única via para apoptose (Fig. 5.5). A maquinaria de morte celular pode ser ativada por ligantes que estimulam os *receptores de morte* (“morte por planejamento”) e por dano no DNA. Em geral, porém, aceita-se que os processos de proliferação celular e a apoptose estejam intimamente vinculados (ver adiante).

ALTERAÇÕES MORFOLÓGICAS NA APOPTOSE

Quando a célula morre, ela se arredonda, a cromatina se condensa em massas densas, o citoplasma se contrai, há formação de vesículas na membrana plasmática, e, por fim, por ação de uma família de enzimas proteolíticas conhecidas como *caspases* (ver adiante), ocorre a transformação da célula em um aglomerado de entidades ligadas à membrana, o cadáver da célula, que emite sinais de “coma-me” — exposição de fosfatidilserina etc. na superfície. Os macrófagos reconhecem esses sinais e fagocitam esses resíduos. É de importância o fato de esses resíduos estarem ligados à membrana, pois a liberação dos constituintes internos da célula poderia ativar uma reação inflamatória indesejada. Além disso, outra salvaguarda contra tal reação é que os macrófagos encarregados da remoção dos cadáveres celulares liberam mediadores anti-inflamatórios, tais como o TGF- β e a IL-10.

OS PRINCIPAIS PARTICIPANTES DA APOPTOSE

O repertório de reações durante a apoptose é extremamente complexo e pode variar não somente entre espécies, mas também entre tipos celulares. Ainda assim, é plausível que a reação fundamental que leva ou à sobrevivência da célula ou à sua morte seja controlada por um único gene ou por uma combinação de genes. Se isso for verdade, esses genes podem constituir alvos tangíveis no desenvolvimento de fármacos contra muitas doenças proliferativas. O uso da tecnologia de silenciamento gênico por RNA de interferência (RNAi) permite bloqueio preciso e altamente eficiente da expressão gênica (Cap. 59) e vem sendo empregado para a identificação de genes antiapoptóticos.

Somente um esboço simples do complexo repertório apoptótico de reações pode ser apresentado aqui. Os principais elementos são as *caspases* — uma família de cisteína proteases presentes nas células em sua forma inativa. Essas realizam uma delicada cirurgia nas proteínas, clivando seletivamente um grupo específico de proteínas-alvo (enzimas, componentes estruturais), inativando algumas e ativando outras. O processo de apoptose envolve a participação de uma cascata de aproximadamente nove diferentes caspases, algumas atuando como iniciadoras que transmitem os sinais apoptóticos iniciais, e algumas sendo responsáveis pela fase final da morte celular (Fig. 5.5).

As caspases executoras (p. ex., a caspase 3) clivam e inativam constituintes celulares como as enzimas de reparo de DNA, a proteína quinase C e componentes do citoesqueleto. A DNAase é ativada e cinde o DNA genômico entre os nucleossomos, gerando fragmentos de DNA de aproximadamente 180 pares de bases.

Além das caspases, outra via envolve uma proteína denominada *fator iniciador de apoptose* (FIA), que é liberado pelas mitocôndrias, penetra no núcleo e desencadeia o suicídio celular.

Nem todas as caspases são enzimas mediadoras da morte celular; algumas têm função no processamento e ativação de citocinas (p. ex., a caspase 8 participa do processamento das citocinas inflamatórias IL-1 e IL-18).

VIAS DA APOPTOSE

Existem duas principais rotas para a morte celular, uma envolvendo a estimulação dos receptores de morte por ligantes externos, e outra surgindo dentro da célula que envolve a mitocôndria.

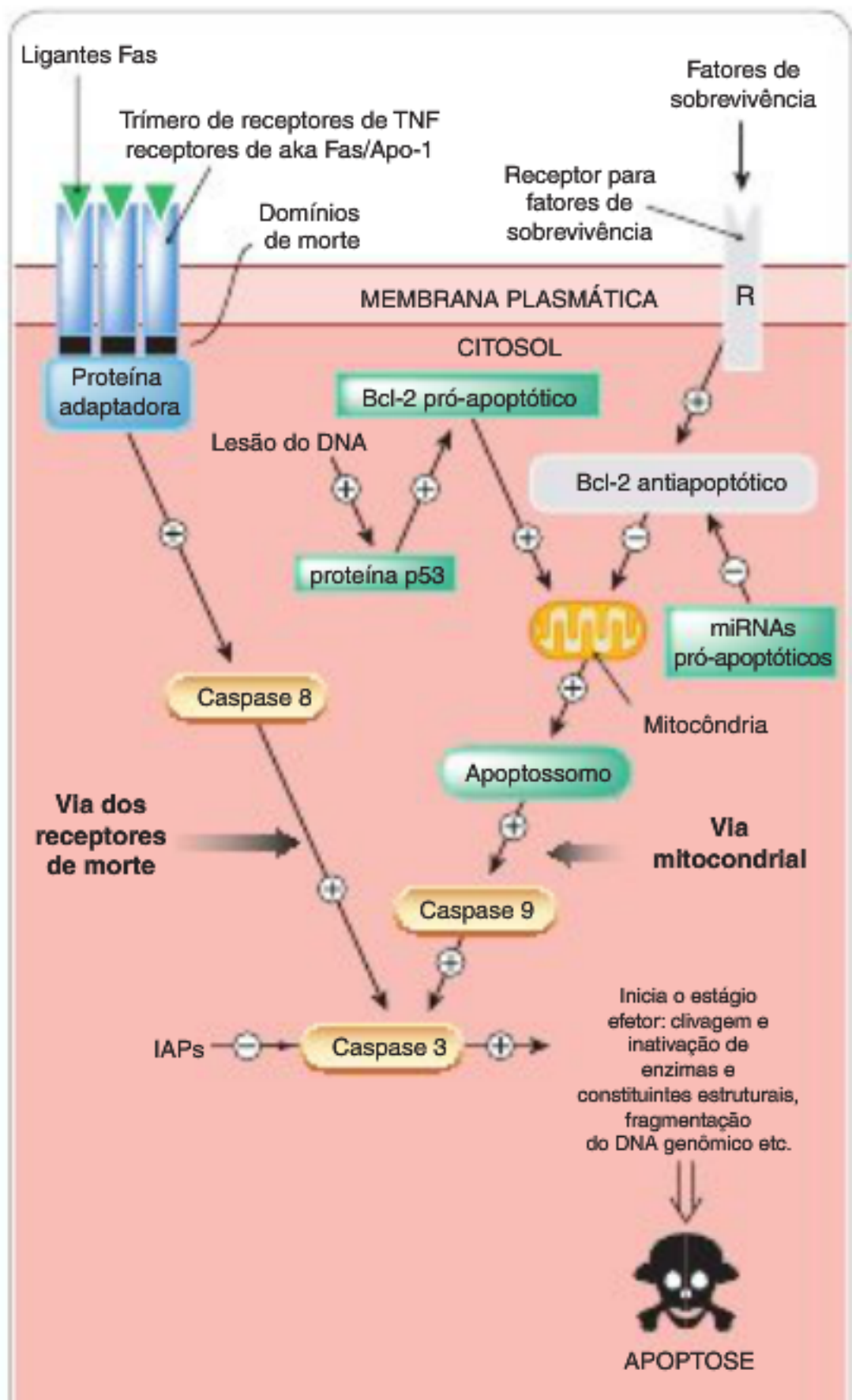


Fig. 5.5 Diagrama simplificado das duas principais vias de sinalização na apoptose.

A via dos receptores de morte é ativada quando receptores de morte, tais como os membros da família do fator de necrose tumoral (TNF), são estimulados por ligantes de morte específicos. Esse processo recruta proteínas adaptadoras que ativam caspases iniciadoras (p. ex., caspase 8), que, por sua vez, ativam caspases efetoras, como a caspase 3. A via mitocondrial é ativada por diversos sinais, um deles sendo a lesão do DNA. Na presença de lesão do DNA que não pode ser reparada, a proteína p53 (ver texto e Figs. 5.3 e 5.4) ativa uma via acessória que resulta na liberação do citocromo c da mitocôndria, com subsequente envolvimento do apoptossomo e ativação de uma caspase iniciadora, a caspase 9. O apoptossomo é um complexo de pró-caspase 9, citocromo c e fator-1 ativador de protease apoptótica (Apaf-1). Ambas as vias convergem para a caspase efetora (p. ex., a caspase 3), que realiza a morte da célula. A via acessória do fator de sobrevivência normalmente detém a apoptose por inibição da via mitocondrial, por ativação do fator antiapoptótico Bcl-2. O receptor designado por “R” representa os respectivos receptores para fatores tróficos, fatores de crescimento, fatores de contato célula-célula (moléculas de adesão, integrinas) etc. A sobrevivência/proliferação celular depende da contínua estimulação desses receptores. Se essa via não estiver funcionando (como indicado aqui pela cor cinza), esse operador antiapoptótico será removido. IAP, inibidor de apoptose

Ambas as rotas ativam caspases iniciadoras e ambas convergem em uma via comum de caspases efetoras.

A VIA DOS RECEPTORES DE MORTE

Ocultos na membrana plasmática da maioria dos tipos celulares estão os membros da superfamília dos receptores dos fatores de necrose tumoral (TNFR, do inglês, *tumour necrosis factor receptor*) (também conhecidos como receptores Fas), que funcionam como receptores de morte (Fig. 5.5). Membros importantes dessa família são TNFR-1 e CD95 (também conhecidos como ligantes de Fas ou Apo-1), porém existem muitos outros (p. ex., PD-1, um receptor de morte que pode ser induzido em células T ativadas, como discutido anteriormente).

Cada receptor possui um “domínio de morte” em sua cauda citoplasmática. A estimulação dos receptores por um ligante externo como o próprio fator de necrose tumoral (TNF) ou o TRAIL² leva-os a se juntarem em grupos de três (trímeros) e recrutarem uma proteína adaptadora que se complexa com o trímero por associação aos domínios de morte. O complexo resultante ativa a caspase 8, uma caspase iniciadora que, por sua vez, ativa as caspases efetoras (Fig. 5.5).

A VIA MITOCONDRIAL

Essa via mitocondrial pode entrar em ação de duas maneiras principais: por lesão no DNA e por remoção da ação dos fatores de sobrevivência celular.

Na presença de lesão irreparável do DNA, a proteína p53 ativa uma via secundária que envolve a proteína p21 (ver anteriormente) e membros pró-apoptóticos da família de proteínas Bcl-2 — Bid, Bax e Bak. Além desses componentes pró-apoptóticos, essa família apresenta membros antiapoptóticos (p. ex., a própria Bcl-2, o primeiro desses reguladores a ser descoberto)³ que entram em contato uns com os outros na superfície da mitocôndria e competem entre si. O ramo pró-apoptótico da família (p. ex., Bax) promove a liberação do citocromo c da mitocôndria; a parte antiapoptótica inibe esse processo. O citocromo c liberado complexa-se com uma proteína denominada Apaf-1 (*apoptotic protease-activating factor-1*, fator de ativação de protease associado a apoptose 1) e então os dois se combinam com a pró-caspase 9 e a ativam. Essa última enzima orquestra a via das caspases efetoras. Essa composição tríplice de citocromo c, Apaf-1 e pró-caspase 9 é denominada *apoptossomo* (Fig. 5.5). Ver Riedl & Salvesen (2007).

O óxido nítrico (Cap. 20) é outro mediador que pode apresentar ações tanto pró quanto antiapoptóticas.

Em células normais, os fatores de sobrevivência (especificados anteriormente) ativam continuamente mecanismos antiapoptóticos, e a retirada dos fatores de sobrevivência pode levar à morte por diferentes vias, dependendo do tipo celular. Porém, um mecanismo comum é a quebra do equilíbrio entre os membros da família da Bcl-2, levando à perda da estimulação para a atuação das proteínas antiapoptóticas, o que acarreta uma ação “sem freio” das proteínas pró-apoptóticas Bcl-2 (Fig. 5.5).

As duas principais vias para a morte celular estão interligadas, no sentido de que a caspase 8 da via dos receptores de morte pode ativar a Bcl-2 pró-apoptótica e, assim, ativar a via mitocondrial.

MicroRNAs, ciclo celular e apoptose

Os microRNAs (miRNAs), descobertos somente na última década, são uma família de pequenos RNAs não codificantes presentes no genomas de plantas e animais. Atualmente sabe-se que esses miRNAs inibem a expressão de genes codificantes para a regula-

ção do ciclo celular, apoptose (Fig. 5.5), diferenciação e desenvolvimento celular (Carleton *et al.*, 2007; Lynam-Lennon *et al.*, 2009). Aproximadamente 3% dos genes humanos codificam para miRNAs, e a hipótese é de que mais de 30% dos genes humanos que codificam proteínas sejam regulados por miRNAs. Acredita-se hoje que a alteração na expressão dos miRNAs esteja ligada a uma variedade de doenças, incluindo diabetes, obesidade, mal de Alzheimer, doenças do sistema cardiovascular, problemas inflamatórios, doenças neurodegenerativas (Barbato *et al.*, 2009) e diferentes tipos de câncer (Wurdinger & Costa, 2007). Acredita-se que a desregulação de miRNAs esteja envolvida com carcinogênese, metástases e resistência a terapias antineoplásicas (Garzon *et al.*, 2009). De fato, existem evidências de que os miRNAs podem também funcionar como oncogenes e/ou genes supressores de tumor e regular células T (Zhou *et al.*, 2009). Não é surpresa, portanto, que os miRNAs estejam sendo considerados como alvos para o desenvolvimento de novos fármacos para uma variedade de estados patológicos (Liu *et al.*, 2008; Stenvang *et al.*, 2008; Tsai & Yu, 2010).

IMPLICAÇÕES FISIOPATOLÓGICAS

Como mencionado anteriormente, a proliferação e a apoptose celular estão envolvidas em muitos processos fisiológicos e patológicos, como segue:

- crescimento de tecidos e órgãos no embrião e, mais tarde, durante a infância
- a substituição de células perdidas ou com tempo de vida expirado, como leucócitos, células do epitélio intestinal e do endométrio uterino

Apoptose



- A apoptose é uma morte celular programada, essencial na embriogênese e na homeostase dos tecidos é levada a efeito principalmente por uma cascata de proteases — as caspases. Dois conjuntos de caspases iniciadoras convergem em um grupo de caspases efetoras.
- Existem duas vias principais para a ativação das caspases efetoras: a via dos receptores de morte e a via mitocondrial.
 - A via dos receptores de morte envolve a estimulação de membros da família de receptores do fator de necrose tumoral; a principal caspase iniciadora é a caspase 8.
 - A via mitocondrial é ativada por fatores internos tais como lesão do DNA, que resulta na transcrição do gene p53. A proteína p53 ativa a via assessória que culmina em liberação do citocromo c da mitocôndria. Por sua vez, o citocromo c se complexa um complexo com a proteína Apaf-1, e esse conjunto ativa a caspase iniciadora 9.
- Em células intactas os fatores de sobrevivência (citocinas, hormônios, fatores de contato célula-célula) ativam continuamente mecanismos antiapoptóticos. A retirada da estimulação dos fatores de sobrevivência leva à morte celular pela via mitocondrial.
- As caspases efetoras (p. ex., caspase 3) iniciam uma via que culmina na clivagem de constituintes celulares, DNA, componentes do citoesqueleto, enzimas etc. Isso reduz a célula a um agregado de entidades ligadas à membrana que por fim são fagocitadas por macrófagos.

²TRAIL é obviamente o acrônimo de tumor necrosis factor- α -related apoptosis-inducing ligand. Ver em Janssen *et al.* (2005) uma discussão sobre a função do TRAIL. O PD-L1 (um ligante do receptor PD-1) é encontrado em todas as células hematopoiéticas e em muitos outros tecidos.

³Outro “freio” dos mecanismos de morte celular é uma família de proteínas inibidoras de caspases denominadas IAPs (*inhibitors of apoptosis proteins*).

- respostas imunológicas, incluindo o desenvolvimento de tolerância imunológica a proteínas do hospedeiro
- reparo e cura após lesão ou inflamação
- hiperplasia (aumento no número de células e no tecido conjuntivo) associada a doença inflamatória crônica, hipersensibilidade e doenças autoimunes (Cap. 6)
- crescimento, invasão e metástases de tumores (Cap. 55)
- regeneração de tecidos.

O papel da proliferação celular e da apoptose nos primeiros dois processos citados é evidente e não necessita de mais comentários, e seu envolvimento na tolerância imunológica já foi brevemente discutido. Porém, os outros processos necessitam de comentários adicionais.

REPARO E CURA

O reparo ocorre quando houve dano ou perda tecidual, estando implicado também na resolução da reação inflamatória local frente a um patógeno ou irritante químico. Em algumas circunstâncias, a lesão ou a perda de tecido pode levar à regeneração, o que é bem diferente de cicatrização, e é considerada em separado mais adiante.

No reparo e cura, existe uma série ordenada de eventos envolvendo migração celular, angiogênese, proliferação de células do tecido conjuntivo, síntese de matriz extracelular e, por fim, remodelação — tudo coordenado pelos fatores de crescimento e citocinas que são relevantes para o tecido em particular envolvido. O TGF- β é a citocina-chave em diversos desses processos.

Existe uma sobreposição considerável entre a reação inflamatória e o reparo em termos de células e mecanismos ativados.

HIPERPLASIA

A hiperplasia (proliferação celular e expansão da matriz) é um fenômeno típico de inflamação crônica, hipersensibilidade e doenças autoimunes como artrite reumatoide (Caps. 6, 17 e 26), psoríase, úlceras crônicas, doença pulmonar obstrutiva crônica, os processos básicos da hiper-reatividade brônquica da asma crônica (Cap. 27) e nefrite glomerular. As células que atuam e os eventos em si são descritos mais detalhadamente no Capítulo 6.

A proliferação celular e os eventos apoptóticos também estão implicados na aterosclerose (Cap. 23), reestenose e reparo do miocárdio pós-infarto (Cap. 21).

CRESCIMENTO, INVASÃO E METÁSTASES DE TUMORES

As perturbações nas vias de sinalização dos fatores de crescimento, nas vias antiapoptóticas e na função dos controladores do ciclo celular desempenham papel importante na patogênese de doenças malignas. As recentes aquisições do conhecimento desses fatos estão conduzindo a novas estratégias para o tratamento do câncer. Ver a seguir e o Capítulo 55.

CÉLULAS-TRONCO E REGENERAÇÃO

A regeneração após o dano ou a perda de tecido implica restituição ou substituição da área, de modo que fique idêntica ao que era anteriormente.

Muitos animais (p. ex., anfíbios e outras ordens inferiores) apresentam uma capacidade impressionante de regenerar seus tecidos, e até mesmo de crescer novamente um órgão ou um membro. O processo essencial é a ativação de *células-tronco* — células indiferenciadas que possuem o potencial de se desenvolver em qualquer ou na maioria das células especializadas do organismo. Os anfíbios possuem um abundante suprimento dessas células primitivas em seus órgãos e, além disso, muitas de suas células especializadas podem “desdiferenciar-se” e voltar a ser células-tronco. Estas então se multiplicam e percorrem novamente as vias que geraram aquele órgão (p. ex., um membro) durante a vida fetal, proliferan-

Reparo, cura e regeneração



- O reparo e a cura ocorrem quando tiver havido dano perda de tecido, estando também implicados na resolução da reação inflamatória local a um patógeno ou irritante químico. Envolve a ativação e proliferação das células do tecido conjuntivo, leucócitos e vasos sanguíneos.
- A regeneração é a substituição de um tecido ou órgão que tenha sido lesado ou perdido. Envolve a ativação de células-tronco primitivas com potencial para desenvolver-se em qualquer célula do organismo. É raro em mamíferos haver regeneração de um tecido ou órgão. Se um mamífero sofre lesão ou remoção de um tecido — geralmente com a posterior formação de uma cicatriz — os processos de reparo, em geral, resolvem satisfatoriamente o problema.
- Em mamíferos, pode ser que o reparo (com fechamento rápido do defeito após perda de tecido) seja o substituto evolutivo da perdida capacidade de regeneração. Entretanto, trabalhos recentes sugerem que talvez chegue a ser possível ativar em mamíferos as vias de regeneração originais — pelo menos em alguma dimensão e para alguns órgãos.

do-se inúmeras vezes e por fim diferenciando-se nos distintos tipos celulares necessários para substituir a parte faltante.

Entretanto, durante a evolução, os mamíferos perderam essa capacidade e agora a capacidade regenerativa subsiste em somente alguns poucos tecidos. As células sanguíneas, o epitélio intestinal e as camadas mais externas na pele são substituídos continuamente ao longo da vida. Entre os órgãos mais diferenciados onde ainda ocorre um modesto grau de renovação (*turnover*) e reposição de células, estão, por exemplo, fígado, rins e ossos. O fenômeno é essencialmente a renovação fisiológica, sendo efetuado pelas células-tronco locais, específicas do tecido.

Em posição quase exclusiva, o fígado apresenta significativa capacidade de se reconstituir, caso grande parte dele venha a ser removida. O fígado pode regenerar-se ao seu tamanho original em um período de tempo notavelmente curto, desde que pelo menos 25% dele seja deixado intacto.⁴ Participam desse processo as células hepáticas maduras do parênquima, assim como todos os outros componentes celulares do fígado.

Embora se saiba que na maioria dos tecidos de mamíferos adultos existem células-tronco, elas estão presentes em um número muito pequeno, e a grande maioria das células nos tecidos encontra-se irreversivelmente diferenciada. Se um mamífero sofre lesão ou algum tecido é removido, processos de reparo — em geral com formação de cicatrizes subsequentes — via de regra conseguem boa recuperação do dano. Parece que a resolução rápida do defeito após uma perda de tecido (o que é muito mais rapidamente realizado pelos mecanismos de reparo) torna-se prioritário em relação à regeneração.

Até recentemente, tinha-se como certo que essa situação era inalterável, exceto por poucos exemplos, alguns deles mencionados anteriormente. Trabalhos recentes, entretanto, sugerem que talvez seja possível ativar as vias originais regenerativas em mamíferos — pelo menos até certo ponto e em alguns órgãos. A

⁴A mitologia grega tem uma explicação para a regeneração hepática. Prometeu roubou de Zeus o segredo do fogo e o presenteou aos homens. Para puni-lo, Zeus o acorrentou a um rochedo no Cáucaso e todo dia uma águia bicava sua carne e devorava uma grande porção do seu fígado. Entretanto, durante a noite ele se regenerava e pela manhã estava inteiro novamente. O mito não diz se, após saciar-se, a águia deixava aqueles 25% necessários; por sua vez, a regeneração descrita na lenda tem uma velocidade não fisiológica — um fígado de rato requer 2 semanas ou mais para recobrar o tamanho original após uma hepatectomia de 66%.

regeneração de um membro perdido da maneira como ocorre em anfíbios é manifestamente impossível em humanos, porém a regeneração de áreas limitadas de um tecido ou de uma pequena parte de um órgão pode bem ser factível. Para que isso aconteça, seria necessário estimular algumas células-tronco a se proliferar, desenvolver e diferenciar nos locais de interesse. Ou — e essa perspectiva é ainda mais remota em seres humanos — persuadir algumas células locais especializadas a se “desdiferenciarem”. Esse fenômeno pode ocorrer em alguns mamíferos em circunstâncias especiais (ver adiante). No entanto, pode ser que o reparo seja a face de Janus* da regeneração, no sentido que a reparação constitua, nos mamíferos, o que a evolução lhes ofereceu em troca pela perda da capacidade de regeneração.

▼ Onde se encontram as células-tronco relevantes que poderiam ser impelidas a realizar a regeneração? Diferentes possibilidades estão sendo vigorosamente investigadas e, em alguns casos, clinicamente testadas. Entre elas estão as seguintes:

- células-tronco embrionárias (de limitada disponibilidade e complexos problemas éticos envolvidos)
- células-tronco mesenquimais derivadas da medula óssea (Huang *et al.*, 2009; Stappenbeck & Miyoshi, 2009)
- células-tronco derivadas de músculos (Sinanan *et al.*, 2006)
- células-tronco pluripotentes induzidas de humanos (Nishikawa *et al.*, 2008)
- células progenitoras residentes nos tecidos.

Para um tecido como o hepático conseguir regenerar-se, as células-tronco locais específicas do tecido devem ser estimuladas por fatores de crescimento a ingressar no ciclo celular e continuar a proliferar-se. Outros processos essenciais são:

- angiogênese para suprir os vasos sanguíneos necessários
- ativação das MPMs e dos fatores de crescimento para repor a matriz na qual as novas células estarão imersas
- interação entre a matriz e integrinas e fibronectina para interligar os novos elementos.

Seria necessária também a substituição concomitante dos componentes do tecido conjuntivo perdido (fibroblastos, macrófagos etc.).

Como a maioria dos tecidos não se regenera espontaneamente, mecanismos que pudessem ativar a perda da capacidade de regeneração seriam de imenso valor em várias doenças. Duas áreas onde foram descritos progressos recentes incluem a regeneração do músculo cardíaco após infarto (Cap. 21) e a substituição de células secretoras de insulina para o tratamento do diabetes *mellitus* tipo 1 (Cap. 30).

MÚSCULO CARDÍACO

Até recentemente estava assente que o músculo cardíaco não apresentava capacidade regenerativa. Porém, em uma espécie particular de camundongo, quando parte do coração é lesada por congelamento, os processos de reparo não são iniciados; em vez disso, dentro de alguns meses a área é substituída por um processo de regeneração. Em cães, após falência cardíaca aguda, também ocorre regeneração do tecido cardíaco. Observa-se mitose de miócitos no coração humano normal, e já foi relatada a proliferação de miócitos no pós-infarto imediato. De fato, demonstrou-se que a sequência de eventos descrita anteriormente ocorre em roedores durante o processo de remodelação após infarto do miocárdio (Nian *et al.*, 2004).

Mais recentemente, revelou-se que a terapia com células-tronco melhora a função ventricular no coração insuficiente (Gaetani *et al.*, 2009) e reduz a área do infarto e o volume sistólico final em pacientes com infarto do miocárdio (Piepoli & Capucci, 2009).

*Nota da Revisão Científica: Divindade romana com duas cabeças, cuja cabeça apresenta duas faces que olham para direções opostas, representando os termos e começos (p. ex., e daí vem o nome do mês de janeiro), as indecisões, ambiguidades etc.

CÉLULAS SECRETORAS DE INSULINA

Os resultados de testes clínicos ainda em andamento em pacientes com diabetes tipo 1 sugerem que o transplante de células-tronco hematopoiéticas pode abolir a necessidade de injeções diárias de insulina (Voltarelli *et al.*, 2007).

PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS

Grandes esforços têm sido dedicados para encontrar compostos que possam inibir ou modificar os processos descritos neste capítulo. Até o momento, existem muito poucos em uso clínico, sendo os principais exemplos aqueles mencionados anteriormente, porém é provável que tais agentes ocupem posição de destaque na farmacologia da próxima década, com muitos trabalhos sendo voltados para o desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento do câncer. Teoricamente, todos os processos podem constituir alvos para o desenvolvimento de novos fármacos. Focalizaremos aqui as abordagens que são ou podem vir a ser promissoras.

MECANISMOS APOPTÓTICOS

Os compostos que podem alterar a apoptose estão sendo intensamente investigados (Melnikova & Golden, 2004; MacFarlane, 2009). Podemos apenas esboçar algumas das abordagens mais importantes.

Os fármacos que promovem apoptose por mecanismos diversos foram anunciados como uma potencial nova estratégia para o tratamento do câncer, e estão sendo ativamente estudados, embora nenhum tenha sido ainda aprovado para uso clínico. As abordagens terapêuticas pró-apoptóticas potenciais precisam ter como alvo preciso o tecido lesado, para evitar os riscos óbvios de lesar outros tecidos. Os exemplos incluem os seguintes:**

- Um composto antissenso contra Bcl-2 (**oblimersen**) está na fase III de ensaios clínicos para tratamento de leucemia linfocítica crônica.
- O **obatoclax**, uma pequena molécula inibidora da ação de Bcl-2, está na fase I/II de ensaios para o tratamento de doenças hematológicas malignas. Para mais detalhes, ver MacFarlane (2009).
- A tecnologia de microRNA também poderia ser utilizada para promover apoptose (Fig. 5.5).
- Dois anticorpos agonistas monoclonais para o ligante do receptor de morte TRAIL (**mapatumumab** e **lexatumumab**) estão na fase I/II de ensaios para o tratamento contra tumores sólidos e linfomas (MacFarlane, 2009).
- Um novo fármaco inibidor de proteossomo, **bortezomibe**, está disponível para o tratamento de alguns tipos selecionados de câncer. Ele causa acúmulo de Bax, uma proteína promotora de apoptose da família da Bcl-2 que atua inibindo a Bcl-2 antiapoptótica. O bortezomib atua em parte inibindo a ação do NFκB (Cap. 17).
- Um inibidor endógeno de caspases, a **survivina**, ocorre em altas concentrações em determinados tumores, sendo o seu gene um dos mais câncer-específicos do genoma. Uma pequena molécula supressora de survivina encontra-se em ensaio clínico (Giaccone & Rajan, 2009), com o objetivo de liberar caspases para induzir o suicídio das células cancerosas.

Apesar do apelo da inibição da apoptose como meio de prevenção ou tratamento de uma gama de doenças degenerativas, até o momento o sucesso no desenvolvimento de inibidores para uso clínico tem sido fugidio, e vários compostos obtidos com esse propósito mostraram-se ineficazes em ensaios clínicos:

Nota da Revisão Científica: Com exceção do **bortezomibe, nenhum dos demais do item “Mecanismos apoptóticos” está registrado na lista DCB da Anvisa, razão pela qual os nomes aparecem como no original.

- A utilização de um anticorpo bloqueador do receptor de morte PD-1 é um novo caminho a ser explorado, potencialmente promissor, para o tratamento de infecções causadas pelo HIV, pelo vírus da hepatite B e da hepatite C, assim como para outras infecções crônicas e alguns cânceres que expressam o ligante de PD-1 (Williams & Bevan, 2006).
- Alguns inibidores de caspases estão sob investigação para o uso no tratamento de infarto do miocárdio, AVC, doenças hepáticas, transplante de órgãos e sepse. O **emricasan** (IDN-6556) está sendo testado em pacientes que necessitam de transplante de fígado.

ANGIOGÊNESE E METALOPROTEINASES

As metaloproteínases e a angiogênese desempenham papéis críticos em processos fisiológicos (p. ex., crescimento, reparo) e patológicos (p. ex., crescimento de tumores, condições inflamatórias crônicas). A busca por inibidores de MPMs clinicamente úteis é contínua, mas até o momento não houve sucesso. Atualmente, apenas um novo fármaco foi aprovado para o uso no tratamento do câncer: o composto antiangiogênico **bevacizumabe**, um anticorpo monoclonal que atua contra o VEGF (ver anteriormente), que também é utilizado para o tratamento de degeneração macular associada à idade, uma doença da retina associada à excessiva proliferação de vasos sanguíneos locais.

REGULAÇÃO DO CICLO CELULAR*

Os principais reguladores positivos endógenos do ciclo celular são as cdk. Foram desenvolvidas diversas pequenas moléculas que inibem as cdk, tendo como alvo o sítio de ligação de ATP dessas quinases; um exemplo é o **flavopiridol**, atualmente em ensaios clínicos, que inibe todas as cdk, causando interrupção do ciclo celular; também promove apoptose, possui capacidade antiangiogênica e pode induzir diferenciação (Dickson & Schwartz, 2009).

Alguns compostos afetam vias ascendentes para a ativação de cdk e podem ter utilidade no tratamento contra o câncer. Exemplos são a **perifosina** (atualmente em desenvolvimento para tratamento contra câncer) e a **lovastatina** (um fármaco hipocolesterolêmico, ver Cap. 23, que pode também possuir propriedades anticâncer).

O **bortezomibe**, um composto boronado, liga-se covalentemente ao proteossomo, inibindo a degradação de proteínas pró-apoptóticas. É utilizado no tratamento do mieloma múltiplo (Cap. 55).

Entre os vários componentes da via de sinalização dos fatores de crescimento, os alvos de maior interesse têm sido os receptores de tirosina quinases, a proteína Ras e as quinases citoplasmáticas. O **imatinibe**, o **gefitinibe** e o **erlotinibe** são inibidores de quinases recém-introduzidos para tratamento contra o câncer (Cap. 55).

*Nota da Revisão Científica: Deste item, o **flavopiridol** e a **perifosina** ainda não constam da lista DCB da Anvisa.

REFERÊNCIAS E LEITURA ADICIONAL

Ciclo celular e apoptose (geral)

- Ashkenasi, A., 2002. Targeting death and decoy receptors of the tumour necrosis receptor superfamily. *Nat. Rev. Cancer* 2, 420–429. (Excelente revisão, abrangente; bons diagramas)
- Aslan, J.E., Thomas, G., 2009. Death by committee: organellar trafficking and communication in apoptosis. *Traffic* 10, 1390–1404.
- Barbato, C., Ruberti, F., Cogoni, C., 2009. Searching for MIND: microRNAs in neurodegenerative diseases. *J. Biomed Biotechnol.* 2009, 871313.
- Barber, D.L., Wherry, E.J., Masopust, D., et al., 2006. Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection. *Nature* 439, 682–687. (O anticorpo que bloqueia a interação entre o receptor de PD-1 e seu ligante reverte a exaustão das células T em uma infecção viral crônica)
- Carleton, M., Cleary, M.C., Linsley, P.S., 2007. MicroRNAs and cell cycle regulation. *Cell Cycle* 6, 2127–2132. (Descreve como microRNAs específicos agem regulando os pontos de controle do ciclo celular)
- Cummings, J., Ward, T., Ranson, M., Dive, C., 2004. Apoptosis pathway-targeted drugs—from the bench to the clinic. *Biochim. Biophys. Acta.* 1705, 53–66. (No contexto do desenvolvimento de fármacos com atividade anticâncer, boa revisão sobre proteínas Bcl-2, IAPs, fatores de crescimento, inibidores de tirosina quinases e ensaios com fármacos indutores de apoptose)
- Daniel, N.N., Korsmeyer, S.J., 2004. Cell death: critical control points. *Cell* 116, 205–219. (Revisão definitiva da biologia e controle da apoptose; inclui evidências obtidas em *C. elegans*, *Drosophila* e mamíferos)
- Dickson, M.A., Schwartz, G.K., 2009. Development of cell-cycle inhibitors for cancer therapy. *Curr. Oncol.* 16, 36–43. (Discute fármacos cujo alvo é o ciclo celular que entraram em ensaios clínicos)
- Elmore, S., 2007. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol. Pathol.* 35, 495–516. (Uma visão geral da apoptose incluindo as alterações estruturais, a bioquímica e o papel da apoptose na saúde e na doença)
- Garzon, R., Calin, G.A., Croce, C.M., 2009. MicroRNAs in Cancer. *Annu. Rev. Med.* 60, 167–179.
- Giaccone, G., Rajan, A., 2009. Met amplification and HSP90 inhibitors. *Cell Cycle* 8, 2682.
- Hipfner, D.R., Cohen, S.M., 2004. Connecting proliferation and apoptosis in development and disease. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 5, 805–811. (Revisão extensa e detalhada)
- Jannsen, E.M., Droin, N.M., Lemmens, E.E., 2005. CD4⁺ T-cell-help controls CD4⁺ T cell memory via TRAIL-mediated activation-induced cell death. *Nature* 434, 88–92. (O controle da expressão de TRAIL poderia explicar o papel das células T CD4⁺ no auxílio a células T CD8⁺)

- Liu, Z., Sall, A., Yang, D., 2008. MicroRNA: an emerging therapeutic target and intervention tool. *Int. J. Mol. Sci.* 9, 978–999.
- Lynam-Lennon, N., Maher, S.M., Reynolds, J.V., 2009. The roles of microRNAs in cancer and apoptosis. *Biol. Rev.* 84, 55–71. (Revisão detalhada do papel dos microRNAs na proliferação e morte celular e seu potencial papel como oncogenes e genes supressores de tumor)
- MacFarlane, M., 2009. Cell death pathways—potential therapeutic targets. *Xenobiotica* 39, 616–624. (Excelente revisão atualizada com uma tabela dos agentes que se encontram em ensaios clínicos iniciais)
- Melnikova, A., Golden, J., 2004. Apoptosis-targeting therapies. *Nat. Rev. Drug Discov.* 3, 905–906. (Uma visão panorâmica)
- Riedl, S.J., Salvesen, G.S., 2007. The apoptosome: signalling platform of cell death. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 8, 405–413. (Discute a formação do apoptossomo e a ativação da sua efetora, a caspase 9)
- Riedl, S.J., Shi, Y., 2004. Molecular mechanisms of caspase regulation during apoptosis. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 5, 897–905. (Revisão sistemática)
- Rupérez, M., Rodríguez-Díez, R., Blanco-Colio, L.M., et al., 2007. HMG-CoA reductase inhibitors decrease angiotensin II-induced vascular fibrosis: role of RhoA/ROCK and MAPK pathways. *Hypertension* 50, 377–383.
- Stenvang, J., Lindow, M., Kauppinen, S., 2008. Targeting of microRNAs for therapeutics. *Biochem. Soc. Trans.* 36, 1197–1200.
- Swanton, C., 2004. Cell-cycle targeted therapies. *Lancet* 363, 27–36. (Revisão definitiva sobre as famílias de proteínas que controlam o ciclo celular, suas alterações na malignidade e seu potencial como alvos para novos fármacos)
- Tousoulis, D., Andreou, I., Tentolouris, C., et al., 2010. Comparative effects of rosuvastatin and allopurinol on circulating levels of matrix metalloproteinases in patients with chronic heart failure. *Int. J. Cardiol.* 145, 438–443.
- Tsai, L.M., Yu, D., 2010. MicroRNAs in common diseases and potential therapeutic applications. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 37, 102–107.
- Verrecchia, F., Mauviel, A., 2007. Transforming growth factor-beta and fibrosis. *World J. Gastroenterol.* 13, 3056–3062.
- Williams, M.A., Bevan, M.J., 2006. 'Exhausted T cells perk up.' *Nature* 439, 669–670. (Artigo sucinto sobre a reversão da exaustão das células T)
- Wurdinger, T., Costa, F.F., 2007. Molecular therapy in the microRNA era. *Pharmacogenomics J.* 7, 297–304.
- Yang, B.F., Lu, Y.J., Wang, Z.G., 2009. MicroRNAs and apoptosis: implications in molecular therapy of human disease. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 36, 951–960. (Revisão abrangente sobre os miRNAs reguladores da apoptose e da morte celular por apoptose)

- Zha, Y., Blank, C., Gajewski, T.F., 2004. Negative regulation of T-cell function by PD-1. *Crit. Rev. Immunol.* 24, 229–237. (Artigo sobre o equilíbrio entre a sinalização estimulatória e inibitória e sua importância para a autotolerância e para a patogênese de doenças autoimunes)
- Zhou, L., Seo, K.H., Wong, H.K., Mi, Q.S., 2009. MicroRNAs and immune regulatory T cells. *Int. Immunopharmacol.* 9, 524–527.

Integrinas, matriz extracelular, metaloproteínas e angiogênese

- Baker, K.A., Hagg, T., 2007. Developmental and injury-induced expression of $\alpha 1 \beta 1$ and $\alpha 6 \beta 1$ integrins in the rat spinal cord. *Brain Res.* 1130, 54–66.
- Barczyk, M., Carracedo, S., Gullberg, D., 2010. Integrins. *Cell Tissue Res.* 339, 269–280.
- Clark, I.M., Swingle, T.E., Sampieri, C.L., Edwards, D.R., 2008. The regulation of matrix metalloproteinases and their inhibitors. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 40, 1362–1378.
- Fingleton, B., 2008. MMPs as therapeutic targets—still a viable option? *Semin. Cell Biol. Dev.* 19, 61–68. (Revisão um tanto desanimadora dos dados de ensaios clínicos com inibidores de MMPs)
- Gahmberg, C.G., Fagerholm, S.C., Nurmi, S.M., et al., 2009. Regulation of integrin activity and signalling. *Biochim. Biophys. Acta.* 1790, 431–444. (Revisão rápida sobre o controle da sinalização celular mediada pelas integrinas)
- Järveläinen, H., Sainio, A., Koulou, M., Wight, T.N., Penttinen, R., 2009. Extracellular matrix molecules: potential targets in pharmacotherapy. *Pharmacol. Rev.* 61, 198–223. (Revisão abrangente sobre o papel da matriz extracelular [MEC] nos eventos celulares envolvidos na proliferação e diferenciação, com uma discussão sobre a MEC como alvo em potencial para o desenvolvimento de novos fármacos)
- Marastoni, S., Ligresti, G., Lorenzon, E., Colombatti, A., Mongiat, M., 2008. Extracellular matrix: a matter of life and death. *Connect. Tissue Res.* 49, 203–206. (Breve análise sobre a MEC e seu papel na sobrevivência, crescimento e proliferação celular)
- Skiles, J.W., Gonnella, N.C., Jeng, A.Y., 2004. The design, structure and clinical update of small molecular weight matrix metalloproteinase inhibitors. *Curr. Med. Chem.* 11, 2911–2977. (Os resultados dos ensaios com os primeiros inibidores de metaloproteínas foram desapontadores; os autores discutem a presumida utilidade de tais agentes e fazem uma revisão dos fármacos patenteados)
- Sternlicht, M.D., Werb, Z., 2001. How matrix metalloproteinases regulate cell behaviour. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 17, 463–516. (Revisão abrangente sobre a regulação das metaloproteínas, sua regulação da sinalização celular e seu papel no desenvolvimento e em doenças)
- Streuli, C.H., Akhtar, N., 2009. Signal co-operation between integrins and other receptor systems. *Biochem. J.* 418, 491–506. (Lida com a interação de integrinas com fatores de crescimento para a regulação da angiogênese, sua inter-relação com as tirosina quinases e com os receptores de citocinas)
- Von Adrian, U.H., Engelhardt, B., 2003. $\alpha 4$ Integrins as therapeutic targets in autoimmune disease. *N. Engl. J. Med.* 348, 68–72. (Descreve as funções fisiológicas e patológicas das integrinas $\alpha 4$ [com boas figuras] e um anticorpo recombinante para as integrinas $\alpha 4$ que estão em ensaio clínico para o tratamento de esclerose múltipla e doença de Crohn)

Células-tronco, regeneração e reparo

- Aldhous, P., 2008. How stem cell advances will transform medicine. *New Scientist* 2654, 40–43 (Artigo claro e simples)
- Gaetani, R., Barile, L., Forte, E., et al., 2009. New perspectives to repair a broken heart. *Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem.* 7, 91–107. (Discute fontes de células cardiomiogênicas e seu potencial para doenças ou lesões do miocárdio)
- Huang, N.F., Lam, A., Fang, Q., et al., 2009. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells in fibrin augment angiogenesis in the chronically infarcted myocardium. *Regen. Med.* 4, 527–538.
- Nat. Rev. Drug Discov. August 2006. Vol. 5 has a series of articles on nerve regeneration. (Os artigos “destacam o recente progresso no conhecimento ao nível molecular, celular e de circuito das respostas a danos ao SNC de mamífero adulto, visando à compreensão do mecanismo que permitirá o desenvolvimento de estratégias terapêuticas adequadas”)
- Nian, M., Lee, P., Khaper, N., Liu, P., 2004. Inflammatory cytokines and postmyocardial infarction remodeling. *Circ. Res.* 94, 1543–1553. (Artigo excelente e prospectivo em relação à possibilidade da utilização de citocinas para melhorar a cura e regeneração cardíaca)
- Nishikawa, S., Goldstein, R.A., Nierras, C.R., 2008. The promise of human induced pluripotent stem cells for research and therapy. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 9, 725–729. (As células-tronco pluripotentes induzidas [induced pluripotent stem cells, iPS] são células humanas somáticas que foram reprogramadas para ser pluripotentes. Discute a reprogramação dessas células. O processo de reprogramação é simples e vem sendo replicado em vários laboratórios)
- Piepoli, M.F., Capucci, A., 2009. Cardiac regeneration by progenitor cells: what is it known as and what is it still to be known as? *Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem.* 7, 127–136. (A infusão intracoronária de células mononucleares da medula óssea reduz o tamanho do infarto e os volumes sistólicos finais em pacientes com infarto agudo do miocárdio. O artigo discute esta abordagem terapêutica)
- Rosenthal, N., 2003. Prometheus’s vulture and the stem-cell promise. *N. Engl. J. Med.* 349, 267–286. (Artigo excelente, muito bem escrito; discute o problema da regeneração de tecidos e órgãos)
- Sinanan, A.C., Buxton, P.G., Lewis, M.P., 2006. Muscling in on stem cells. *Biol. Cell* 98, 203–214.
- Stapenbeck, T.S., Miyoshi, H., 2009. The role of stromal cells in tissue regeneration and wound repair. *Science* 26, 1666–1669. (Artigo sucinto sobre a possibilidade de as células do estroma de mamíferos realizarem as mesmas funções que as células do blastoma em organismos inferiores)
- Sylvester, K.G., Longmaker, M.T., 2004. Stem cells: review and update. *Arch. Surg.* 139, 93–99. (Revisão concisa)
- Voltarelli, J.C., Couri, C.E., Stracieri, A.B., et al., 2007. Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *JAMA* 297, 1568–1576. (Um ensaio inicial bem-sucedido sobre transplante de células-tronco)
- Wilson, C., 2003. The regeneration game. *New Scientist* 179, 2414–2427. (Artigo muito interessante sobre a possibilidade da regeneração de tecidos e órgãos em mamíferos)

Mecanismos celulares: defesa do hospedeiro

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Todas as pessoas já passaram por um episódio inflamatório em algum momento da vida e, portanto, estão familiarizadas com as características de rubor, entumescimento, calor, dor e perda da função, que geralmente são observadas nessa situação. No presente capítulo listamos os componentes celulares envolvidos na resposta de defesa do hospedeiro e explicamos a estrutura básica desse crucial e sofisticado mecanismo. Os mediadores inflamatórios são considerados à parte, no Capítulo 17. A compreensão dessas respostas celulares e de suas funções fornece uma base essencial que permite entender as ações dos fármacos anti-inflamatórios e imunossupressores — uma das principais classes de agentes terapêuticos (Cap. 26).

INTRODUÇÃO

Todas as criaturas vivas vêm à luz em um universo que impõe desafios constantes ao seu bem-estar e sobrevivência. A evolução tem nos provido de sistemas homeostáticos para manutenção de um ambiente interno estável, frente às temperaturas externas variáveis e flutuações de suprimento de alimento e água. Do mesmo modo, a evolução nos fornece mecanismos para combater a ameaça sempre presente da infecção, bem como para promoção da cicatrização e restauração da função normal em eventos lesivos. Nos mamíferos, essa função é auxiliada pelos sistemas imunes *inato* e *adquirido* (ou *adaptativo*). Esses sistemas trabalham em conjunto com uma variedade de mediadores e mecanismos que coletivamente dão origem àquilo que chamamos de *inflamação*. Em geral, essa resposta atua no sentido de nos proteger, porém apresenta falhas ocasionais e acaba provocando um espectro de doenças inflamatórias. É nessas circunstâncias que precisamos recorrer à terapia farmacológica para inibir ou abolir a resposta inflamatória.

As principais funções dessa resposta inflamatória do hospedeiro, então, são a *defesa* e o *reparo* — em outras palavras, nada menos do que segurança do organismo. Essa resposta é crucial para a sobrevivência. Se ela for defeituosa, seja por causas genéticas (p. ex., *deficiência de adesão leucocitária*), infecção por microrganismos que escapam a sua ação (p. ex., HIV) ou devido à terapia com fármacos imunossupressores, então o resultado final pode ser muito grave ou mesmo fatal.

Assim como ao redor do mundo há sistemas de segurança nas fronteiras, o corpo possui equivalentes celulares e moleculares de sentinelas, averiguação de identidade, sistemas de alarme e uma rede de comunicação à disposição para consultas e atualizações de arquivo sempre que necessário. O corpo também conta com um surpreendente banco de dados, que memoriza detalhes precisos de imigrantes ilegais anteriores e os impede de retornar. Embora na presente discussão seja conveniente dividir a resposta do hospedeiro em dois componentes, é preciso reconhecer desde o início que esses dois sistemas atuam de mãos dadas. Os dois principais componentes são:

1. A resposta *inata*, não adaptativa, que se desenvolveu logo no início da evolução e está presente de uma forma

A resposta inflamatória



- A resposta inflamatória ocorre nos tecidos em seguida à exposição a um patógeno ou outra substância nociva.
- Usualmente, possui dois componentes: uma resposta *inata* não adaptativa e uma resposta imunológica *adaptativa* (adquirida ou específica).
- Tais reações são em geral protetoras, no entanto passam a ser deletérias quando se desenrolam de maneira inadequada.
- O resultado normal da resposta é a cura, com ou sem formação de cicatriz. Alternativamente, mediante a persistência da causa subjacente, o resultado é uma inflamação crônica.
- Um número significativo de doenças que requerem tratamento farmacológico envolve inflamação. Para entender a ação e o uso dos fármacos anti-inflamatórios e imunossupressores, é necessário compreender a reação inflamatória.

ou outra na maioria dos organismos pluricelulares. Corresponde à primeira linha de defesa.

2. A resposta imune *adaptativa*. Trata-se de uma resposta que apareceu bem mais tarde em termos evolucionários, sendo encontrada apenas nos vertebrados. Fornece a base física para nossa “memória” imunológica e constitui a segunda linha de defesa.

A RESPOSTA IMUNE INATA

A resposta inata é ativada imediatamente após infecção ou lesão.¹ Constitui um sistema presente em virtualmente todos os organismos, e algumas das famílias de genes de mamíferos que controlam tais respostas foram identificadas pela primeira vez em plantas e insetos.

RECONHECIMENTO DO PATÓGENO

Uma das funções mais importantes de qualquer sistema de segurança é a habilidade de estabelecer a identidade. Como um organismo decide se uma célula é um elemento idôneo ou um patógeno invasor? No caso da resposta inata, isso é feito através de uma rede de *receptores de reconhecimento de padrão* (PRRs, do inglês, *pattern recognition receptors*), encontrada em virtualmente todos os organismos. Esses receptores reconhecem *padrões moleculares associados a patógenos* (PAMPs, do inglês, *pathogen-associated molecular patterns*), produtos comuns oriundos de bactérias, fungos, vírus e assim por

¹Os tecidos epiteliais de mucosa estão constantemente secretando proteínas antibacterianas e um tipo de imunoglobulina (Ig) A que serve a “todos os propósitos”, como forma de estratégia de defesa preventiva. Um imunologista apropriadamente referiu-se à resposta inata como resposta “de reação reflexa” à infecção — eis uma excelente descrição.

A resposta imune inata



- A resposta inata ocorre imediatamente após lesão ou infecção. Abrange elementos vasculares e celulares. Os mediadores gerados pelas células ou a partir do plasma modificam e regulam a magnitude da resposta.
- Utilizando receptores *Toll* e outros, as células-sentinela existentes nos tecidos do organismo, como macrófagos, mastócitos e células dendríticas, detectam padrões moleculares associados a patógenos específicos. Esse reconhecimento desencadeia a liberação de citocinas, particularmente a interleucina (IL)-1 e o fator de necrose tumoral (TNF)- α , bem como várias quimiocinas.
- A IL-1 e o TNF- α atuam sobre células endoteliais venulares pós-capilares locais, causando:
 - vasodilatação e exsudação de líquido
 - expressão de moléculas de adesão nas superfícies celulares.
- O exsudato contém cascatas de enzimas que geram bradicinina (a partir do cininogênio), além de C5a e C3a (a partir do complemento). A ativação do complemento lisa bactérias.
- Os fragmentos C5a e C3a estimulam mastócitos a liberar histamina, e esta dilata as arteríolas locais.
- O dano tecidual e as citocinas induzem liberação de prostaglandinas (PGs) I_2 e E_2 (vasodilatadoras), e o leucotrieno (LT) B_4 (uma quimiotaxina).
- As citocinas estimulam a síntese do vasodilatador óxido nítrico, que aumenta a permeabilidade vascular.
- Utilizando moléculas de adesão, os leucócitos rolam, aderem e por fim migram através do endotélio vascular ativado, seguindo em direção à localização do patógeno (atraídos por quimiocinas, IL-8, C5a e LTB $_4$), onde ocorre fagocitose e destruição (*killing*) do agressor.

diante, que os organismos não podem modificar prontamente de modo a escapar à detecção.

Esses receptores incluem receptores acoplados à proteína G, como a família FPR (receptor de formil-peptídeo), que reconhece peptídeos N-formilados característicos de síntese proteica bacteriana (embora esses peptídeos também sejam liberados a partir da mitocôndria na morte de células do hospedeiro); e receptores citoplasmáticos, como os receptores NOD-símiles (*nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors*) – uma ampla família de proteínas intracelulares que reconhecem fragmentos de proteoglicanas bacterianas.

Entre os PRRs mais estudados, estão os receptores Toll-like (ou Toll-símiles) (TLRs). O gene Toll² foi identificado pela primeira vez na *Drosophila*, na metade da década de 1990. Genes análogos foram logo encontrados em vertebrados e rapidamente estabeleceu-se que, sendo uma família, esses genes tinham a função primária de detectar componentes altamente conservados em patógenos, bem como sinalizar sua presença aos diferentes constituintes do sistema imunológico.

Existem cerca de 15 TLRs conhecidos, no entanto somente 10 são encontrados em mamíferos. Esses receptores são classificados como receptores tirosina quinases (Cap. 3) e apresentam alto grau de conservação filogenética. Diferentemente dos receptores de antígenos das células T e B, que são gerados somaticamente durante o desenvolvimento celular, dotando cada clone de linfócitos de um receptor estruturalmente único, os TLRs são codificados no DNA do hospedeiro. A

Tabela 6.1 traz uma lista do que até agora se identificou sobre esses receptores e os respectivos produtos patogênicos reconhecidos. Existem dois tipos de TLR localizados, respectivamente, na superfície celular e nos endossomos. Este último tipo em geral reconhece RNA/DNA de patógenos (provavelmente porque são encontrados nos fagossomos), enquanto o outro reconhece componentes distintos do patógeno, como material da parede celular, endotoxina etc. Alguns TLRs também reconhecem ligantes que são liberados quando as células do hospedeiro são lesadas (p. ex., proteínas de choque térmico). É provável que essa habilidade proporcione uma forma adicional de monitorar danos.

Continua sendo um mistério molecular o modo pelo qual uma única família de receptores consegue reconhecer uma gama tão ampla de diferentes substâncias químicas. Às vezes, o problema é solucionado através do recrutamento de proteínas de ligação “acessórias” adicionais, que auxiliam o processo. Quando ativados, os receptores Toll sofrem dimerização e iniciam uma complexa via de sinalização, que ativa genes codificadores de proteínas e fatores cruciais para o desenvolvimento da resposta inflamatória. Muitos desses fatores são discutidos adiante. Notavelmente, do ponto de vista farmacológico, o TLR 7 também reconhece certos compostos antivirais sintéticos, como as *imidazolquinolonas*. É provável que a capacidade desses fármacos em provocar a ativação do TLR fundamente sua eficácia clínica.

Os TLRs estão estrategicamente localizados sobre as referidas “células-sentinela”, que são mais propensas a entrar em contato com patógenos primeiro. Tais células são os mastócitos, macrófagos e células dendríticas (todos encontrados nos tecidos ao longo de todo o organismo), além de algumas células epiteliais intestinais (que são expostas aos patógenos presentes nos alimentos ingeridos), entre outras.

Após destacar o modo como os patógenos “não próprios” (*non-self*) são detectados pelo sistema imune inato, podemos passar à descrição dos eventos que se seguem ao “disparo do alarme”.

RESPOSTAS AO PADRÃO DE RECONHECIMENTO

Eventos vasculares

A interação de um PAMP com TLRs desencadeia a resposta imediata das células-sentinela, que produzem as principais citocinas (TNF- α e IL-1) pró-inflamatórias, entre outros mediadores (como as prostaglandinas e a histamina). Essas substâncias atuam sobre as células do endotélio vascular nas vênulas pós-capilares, induzindo a expressão de moléculas de adesão na superfície da íntima e um aumento da permeabilidade vascular.

Os leucócitos aderem às células endoteliais por meio de interações entre suas *integrinas* (ver adiante) de superfície e moléculas de adesão presentes nas células endoteliais. Essa interação possibilita a migração leucocitária para fora dos vasos, sob atração das *quimiotaxinas* geradas por microrganismos ou como resultado de sua interação com os tecidos (ver adiante). As *quimiocinas* liberadas durante a ativação dos TLRs exercem papel importante nesse evento. (As citocinas e quimiocinas são consideradas no Cap. 17.)

Os eventos vasculares iniciais incluem a dilatação de pequenas arteríolas, com consequente aumento do fluxo sanguíneo. Em seguida, o sangue é retardado e eventualmente ocorre estase, além de aumento da permeabilidade das vênulas pós-capilares e exsudação de líquidos. A vasodilatação é induzida por mediadores como histamina, PGE $_2$ e PGI $_2$ (prostaciclina), produzidos pela interação entre microrganismos e tecido, sendo que alguns atuam juntamente com citocinas, promovendo aumento da permeabilidade vascular.

O exsudato contém componentes de quatro cascatas enzimáticas proteolíticas: sistema do complemento, sistema da coagulação, sistema fibrinolítico e sistema de cininas (Fig. 6.1). Os componentes dessas cascatas são proteases que permanecem inativas em sua forma nativa mas que são ativadas por clivagem proteolítica, de tal modo que cada componente ativado ativa o componente seguinte da cascata. O exsudato é transportado pelos linfáticos até os linfonodos locais ou tecido linfoide, onde os produtos do microrganismo invasor desencadeiam a fase adaptativa da resposta.

²O nome, que em tradução livre a partir do alemão significa “Incrível!” ou “Eureca!”, permaneceu firmemente ligado a essa família.

Tabela 6.1 A família TLR de receptores de reconhecimento de padrão (PRRs)

PRR	Patógeno reconhecido	Ligante	Tipo de célula hospedeira	Localização
TLR1	Bactérias	Lipoproteínas	Monócitos/macrófagos Algumas células dendríticas Linfócitos B	Superfície
TLR2	Bactérias Bactérias (Gram+) Parasitas Leveduras Células hospedeiras lesadas	Lipoproteínas Ácido lipoteicoico Âncoras GPI Carboidratos da parede celular Proteínas de choque térmico	Monócitos/macrófagos Algumas células dendríticas Mastócitos	Superfície
TLR3	Vírus	dsRNA	Células dendríticas Linfócitos B	Intracelular
TLR4	Bactérias (Gram-) Vírus Células hospedeiras lesadas	Lipopolissacarídeo Algumas proteínas virais Proteínas de choque térmico Fibrinogênio Ácido hialurônico	Monócitos/macrófagos Algumas células dendríticas Mastócitos Epitélio intestinal	Superfície
TLR5	Bactérias	Flagelina	Monócitos/macrófagos Algumas células dendríticas Epitélio intestinal	Superfície
TLR6	Micoplasma Parasitas Leveduras	Lipoproteínas Âncoras GPI Carboidratos da parede celular	Monócitos/macrófagos Mastócitos Linfócitos B	Superfície
TLR7	Vírus	ssRNA Alguns fármacos sintéticos	Monócitos/macrófagos Mastócitos Linfócitos B	Intracelular
TLR8	Vírus	ssRNA	Monócitos/macrófagos Algumas células dendríticas Mastócitos	Intracelular
TLR9	Vírus/bactérias	DNA contendo CpG	Monócitos/macrófagos Algumas células dendríticas Linfócitos B	Intracelular
TLR10	Desconhecido	Desconhecido	Monócitos/macrófagos Linfócitos B	Superfície
TLR11 ^a	<i>Toxoplasma</i>	Profilina	Monócitos/macrófagos Células hepáticas Rim	Superfície

^aO TLR 11 é encontrado no camundongo, mas está ausente no homem. Os TLR 12-15 não foram incluídos, porque pouco se sabe a respeito de suas funções.

CpG DNA, dinucleotídeo CG não metilado; dsRNA, RNA de dupla fita (*double stranded RNA*); Gram+, Gram-positiva; Gram-, Gram-negativa; GPI, proteínas ancoradas de glicosilfosfatidilinositol (*glycosylphosphatidylinositol anchoring proteins*); ssRNA, RNA de fita única (*single stranded RNA*).

▼ O sistema do complemento é constituído de nove elementos principais, denominados C1 a C9. A ativação da cascata é iniciada por substâncias derivadas de microrganismos, como paredes de células de levedura ou endotoxinas. Essa via de ativação é denominada *via alternativa* (Fig. 6.1), em oposição à via clássica, que é discutida mais adiante. Um dos principais eventos é a quebra enzimática de C3, dando origem a vários peptídeos. Um desses peptídeos, C3a (denominado *anafilatoxina*), estimula os mastócitos a secretarem mais mediadores químicos e também pode estimular diretamente a musculatura lisa. O peptídeo C3b (chamado *opsonina*) fixa-se à superfície de microrganismos e facilita sua ingestão pelos leucócitos. O peptídeo C5a, gerado enzimaticamente a partir de C5, também induz a liberação de mediadores a partir de mastócitos e exerce potente ação quimiotática* e ativadora sobre leucócitos.

*Nota da Revisão Científica: É usual no Brasil que esse adjetivo seja escrito e pronunciado "quimiotático/a". Entretanto, por fidelidade à origem grega da palavra (*taxís* = eu levo), o termo correto é "quimiotático/a".

Os componentes finais da sequência, que são os mediadores derivados do complemento (C5 a C9), coalescem para formar um "complexo de ataque à membrana". Este se liga a certas membranas bacterianas e provocam sua lise. O complemento, portanto, pode mediar a destruição de bactérias invasoras ou lesar parasitas pluricelulares, embora às vezes cause lesão ao próprio hospedeiro. As principais enzimas das cascatas da coagulação e fibrinolítica, trombina e plasmina, respectivamente, também são capazes de ativar a cascata promovendo hidrólise de C3, como fazem as enzimas liberadas pelos leucócitos. O sistema de coagulação e o sistema fibrinolítico são descritos no Capítulo 24. O fator XII é ativado em XIIa (p. ex., pelo colágeno) e a fibrina, produto final depositado durante a interação hospedeiro-patógeno, serve para limitar a extensão da infecção. A trombina está adicionalmente envolvida na ativação do sistema das cininas (Fig. 6.1) e, de maneira indireta, do sistema fibrinolítico (Cap. 24). O sistema das cininas é outra cascata de enzimas importante na inflamação. Diversos mediadores são gerados nesse sistema, em particular a bradicinina (Fig. 6.1; ver adiante).

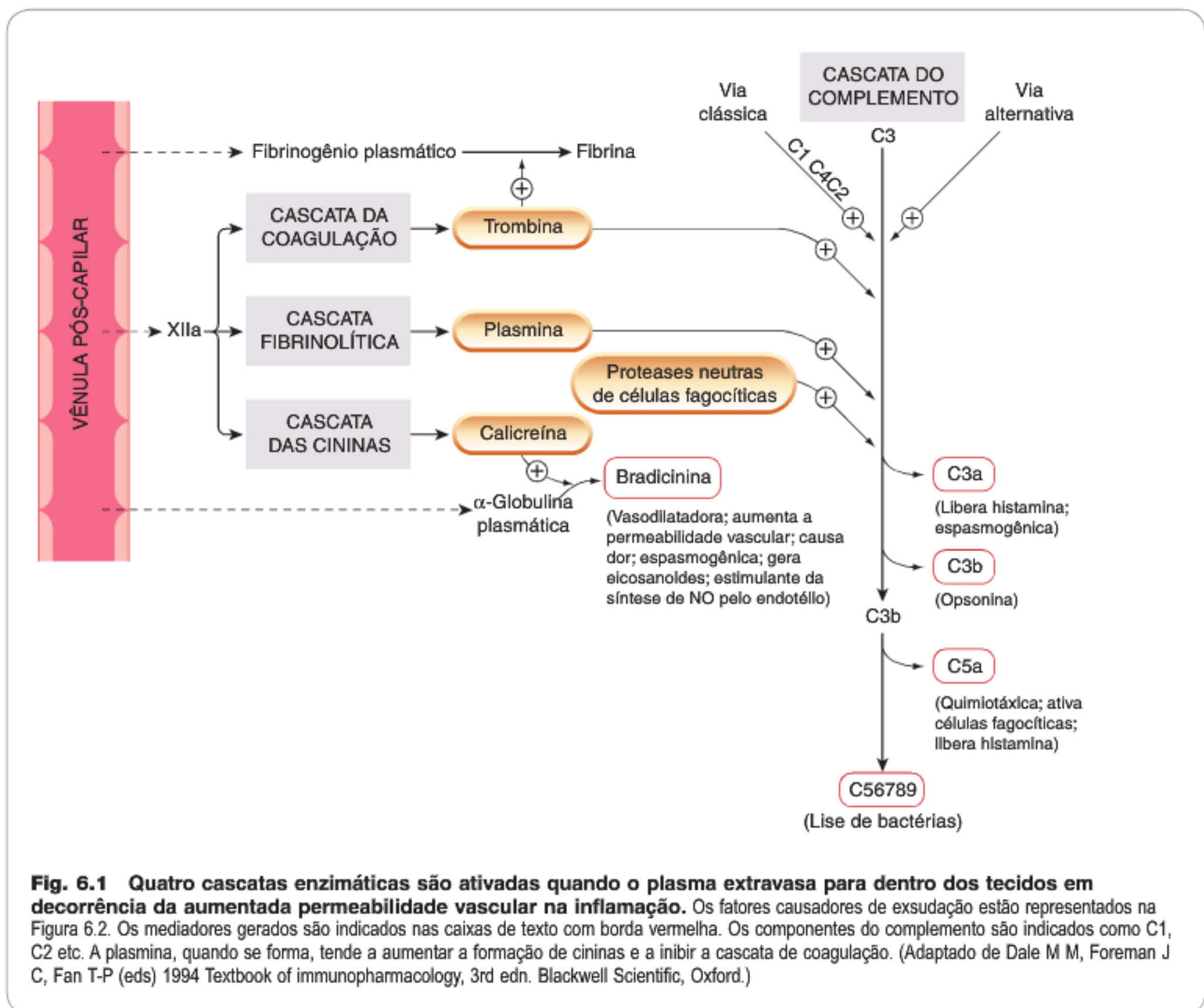


Fig. 6.1 Quatro cascatas enzimáticas são ativadas quando o plasma extravasa para dentro dos tecidos em decorrência da aumentada permeabilidade vascular na inflamação. Os fatores causadores de exsudação estão representados na Figura 6.2. Os mediadores gerados são indicados nas caixas de texto com borda vermelha. Os componentes do complemento são indicados como C1, C2 etc. A plasmina, quando se forma, tende a aumentar a formação de cininas e a inibir a cascata de coagulação. (Adaptado de Dale M M, Foreman J C, Fan T-P (eds) 1994 Textbook of immunopharmacology, 3rd edn. Blackwell Scientific, Oxford.)

Eventos celulares

Entre as células envolvidas na inflamação, algumas (p. ex., células endoteliais vasculares, mastócitos, células dendríticas e macrófagos teciduais) estão presentes nos tecidos normais, enquanto outras são células ativamente móveis (p. ex., leucócitos) e ganham acesso a partir do sangue.

Leucócitos polimorfonucleares

Os neutrófilos polimorfonucleares constituem as "tropas de choque" da inflamação e são os primeiros leucócitos do sangue a entrarem na área inflamada (Fig. 6.2). O processo todo é coreografado com habilidade: sob observação direta, é possível ver os neutrófilos primeiramente *rolando* ao longo do endotélio ativado; em seguida, a ele *aderem* e, por fim, *migram* para fora do vaso sanguíneo, entrando no espaço extravascular. Esse processo é regulado pela ativação sucessiva de diferentes famílias de moléculas de adesão (*selectinas*, *moléculas de adesão intercelular* [ICAMs, do inglês, *intercellular adhesion molecules*] e *integrinas*) no endotélio inflamado, as quais se ancoram nos respectivos *contraligantes* no neutrófilo, capturando-o à medida em que rola pela superfície, estabilizando sua interação com as células endoteliais e capacitando-o a migrar para fora do vaso (através do uso de uma outra molécula de adesão denominada *PECAM* [do inglês, *platelet endothelium adhesion molecule*]). O neutrófilo é atraído até o patógeno invasor pela ação de substâncias químicas denominadas *quimiotaxinas*. Algumas dessas quimiotaxinas (como o tripeptídeo formil-Met-Leu-Phe) são liberadas pelo microrganismo, enquanto outras, como C5a, são produzidas local-

mente ou liberadas por células próximas, como os macrófagos (p. ex., quimiocinas, entre as quais a IL-8).

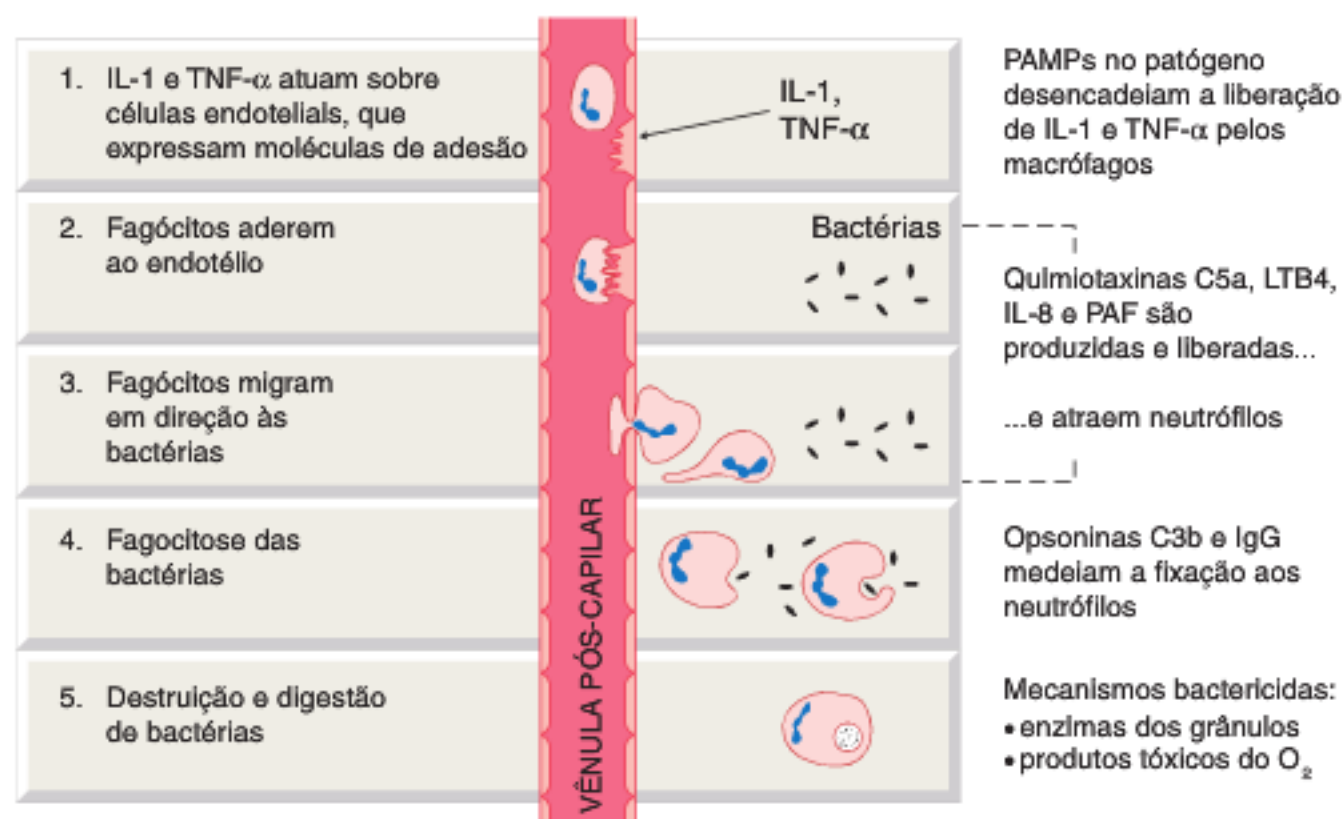
Os neutrófilos são capazes de internalizar, matar e digerir microrganismos. Assim como os eosinófilos, possuem receptores de superfície para C3b, que atua como uma *opsonina* formando uma ligação entre o neutrófilo e a bactéria invasora. (Uma ligação ainda mais eficaz pode ser estabelecida através de anticorpos; veja adiante.) Os neutrófilos matam microrganismos ao gerarem produtos tóxicos do oxigênio, entre outros mecanismos, e em seguida os digerem enzimaticamente. Quando um neutrófilo é inadequadamente ativado, essas armas podem causar danos aos tecidos do próprio hospedeiro. Depois de liberarem seus compostos bioquímicos tóxicos, os neutrófilos sofrem apoptose e devem ser removidos pelos macrófagos. É essa massa de neutrófilos vivos e apoptóticos que constitui o "pus".

Mastócitos

Sendo uma importante "célula-sentinela" que expressa TLRs, o mastócito também possui receptores de superfície para IgE e para as *anafilatoxinas* C3a e C5a. Os ligantes desses receptores desencadeiam a liberação de mediadores, assim como o faz um dano físico direto. Uma das principais substâncias liberadas é a *histamina*; outros mediadores incluem *heparina*, *leucotrienos*, *PGD₂*, *fator ativador de plaquetas* (PAF), *fator de crescimento de nervos* e algumas *interleucinas*. Os mastócitos, em raras ocasiões, contêm pequenas quantidades de citocinas pré-formadas que podem liberar ao serem estimulados. Isso os torna extremamente eficazes como agentes desencadeadores da resposta inflamatória.

Fig. 6.2 Diagrama simplificado dos eventos iniciais de uma reação inflamatória aguda local. O

reconhecimento pelos macrófagos teciduais dos padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs, do inglês, *pathogen-associated molecular patterns*) existentes nos organismos patogênicos desencadeia nos macrófagos a liberação de citocinas pró-inflamatórias, interleucina (IL)-1 e fator de necrose tumoral (TNF)- α . Essas citocinas atuam sobre células endoteliais das vênulas pós-capilares e provocam exsudação de líquidos, além da expressão de fatores de adesão (p. ex., selectinas, integrinas) que se ligam aos respectivos contraligantes nos neutrófilos veiculados pelo sangue. As etapas subsequentes estão listadas na figura. C5a e C3b, componentes do complemento; IgG, imunoglobulina G; LTB₄, leucotrieno B₄; PAF, fator ativador de plaquetas (*platelet-activating factor*).



Monócitos/macrófagos

Os monócitos chegam nas lesões inflamatórias várias horas após a chegada dos polimorfonucleares. A adesão ao endotélio e a migração pelo tecido seguem um padrão semelhante ao neutrofílico (ver anteriormente), embora a quimiotaxia dos monócitos envolva quimiocinas adicionais, como MCP-1³ (que, de forma suficientemente razoável, significa *monocyte chemoattractant protein-1* [proteína quimiotática para monócitos-1]) e RANTES (que, de forma bastante injustificada, representa *regulated on activation normal T cell expressed and secreted* [regulada sob ativação e expressa e secretada pela célula T normal]: aqui a nomenclatura imunológica superou-se!)

Uma vez nos tecidos, os monócitos sanguíneos se diferenciam em macrófagos.⁴ A "célula-sentinela" resultante conta com uma notável gama de habilidades, não só servindo como arma polivalente* mas também apresentando numerosas ações especializadas (ver adiante). A ativação dos TLRs estimula a síntese e liberação de quimiocinas e outras citocinas que atuam sobre as células endoteliais vasculares, atraem outros leucócitos para o local e produzem as manifestações sistêmicas da resposta inflamatória, como a febre. Os macrófagos internalizam debris teciduais e células mortas, bem como fagocitam e destroem a maioria dos (infelizmente nem todos) microrganismos. Os macrófagos também exercem papel importante na apresentação de antígenos (ver adiante). Quando estimulados por glicocorticoides, os macrófagos secretam *anexina-1* (um potente polipeptídeo anti-inflamatório; Cap. 32), que controla a extensão da reação inflamatória local.

Células dendríticas

Essas células estão presentes em numerosos tecidos, especialmente auxiliando barreiras funcionais (p. ex., a pele, onde às vezes são referidas como *células de Langerhans*, em homenagem ao seu descobridor). Trata-se de uma importante "célula-sentinela", que é capaz de reconhecer a presença de patógenos e, ao ser assim ativada, migrar para tecidos linfoides, onde exerce papel significativo na apresentação de antígenos (ver adiante).

³ O vírus da imunodeficiência humana-1 liga-se à glicoproteína de superfície CD4 existente em monócitos/macrófagos, porém consegue penetrar na célula somente após ligar-se também aos receptores de MCP-1 e RANTES.

⁴ Literalmente, "grandes comedores", comparados aos neutrófilos. Estes eram chamados de micrófagos ou "pequenos comedores".

*Nota da Revisão Científica: "Jack-of-all-trades" (pau pra toda obra) no original.

Eosinófilos

Essas células apresentam capacidades semelhantes às do neutrófilo, contudo são também "armadas" com uma bateria de substâncias armazenadas em seus grânulos. Estes, ao serem liberados, matam parasitas pluricelulares (p. ex., helmintos). Tais substâncias incluem a *proteína catiônica eosinofílica*, uma enzima *peroxidase*, a *proteína básica principal eosinofílica* e uma *neurotoxina*. O eosinófilo é considerado por muitos como sendo uma célula de importância fundamental na patogênese da fase tardia da asma. Nessa condição, sugeriu-se que as proteínas contidas nos grânulos dos eosinófilos causam danos ao epitélio bronquiolar (Fig. 27.4).

Basófilos

Os basófilos são bastante parecidos em diversos aspectos com os mastócitos. Exceto em algumas infecções parasitárias e reações de hipersensibilidade, o contingente de basófilos nos tecidos é desprezível, sendo que no indivíduo sadio essas células correspondem a apenas 0,5% dos leucócitos circulantes.

Células endoteliais vasculares

Sabe-se hoje que as células do endotélio vascular (Caps. 22 e 23), originalmente consideradas células de revestimento passivas, têm participação ativa na inflamação. As células endoteliais das pequenas arteríolas secretam óxido nítrico (NO), promovendo o relaxamento da musculatura lisa subjacente (Cap. 20), vasodilatação e aumento do aporte de plasma e células sanguíneas para a área inflamada. As células endoteliais das vênulas pós-capilares regulam a exsudação de plasma e, assim, o aporte de mediadores derivados do plasma (Fig. 6.1). As células endoteliais vasculares expressam diversas moléculas de adesão (moléculas das famílias ICAM e selectinas; Fig. 6.2), bem como uma variedade de receptores, entre os quais os receptores para histamina, acetilcolina e IL-1. Além do NO, essas células sintetizam e liberam os agentes vasodilatadores PGI₂ e PGE₂, o vasoconstritor endotelina, o ativador de plasminogênio, o PAF e diversas citocinas. As células endoteliais também participam da angiogênese que ocorre durante a fase de resolução da inflamação, durante a inflamação crônica e no câncer (Caps. 5 e 55).

Plaquetas

As plaquetas estão envolvidas principalmente na coagulação e em fenômenos trombóticos (Cap. 24), mas também tomam parte na inflamação. Possuem receptores de baixa afinidade para IgE e acredita-se que contribuam para a ocorrência da primeira fase da asma (Fig. 27.1). Além de gerarem trom-

boxana (Tx)A₂ e PAF, são capazes de produzir radicais livres e proteínas catiônicas pró-inflamatórias. O fator de crescimento derivado de plaquetas contribui para os processos de reparo que se seguem às respostas inflamatórias ou a lesões em vasos sanguíneos.

Células natural killer

As células *natural killer* (NK) constituem um tipo de linfócito especializado. Numa inversão incomum do conceito de receptor, as células NK matam alvos (p. ex., células infectadas por vírus ou células tumorais) que não possuem ligantes para seus próprios receptores inibitórios. Os ligantes em questão são as moléculas do *complexo de histocompatibilidade principal* (MHC, do inglês, *major histocompatibility complex*), e quaisquer células em que tais moléculas estejam ausentes tornam-se alvos do ataque das células NK. Essa estratégia é às vezes chamada de “estratégia da mamãe peru”.⁵ As proteínas do MHC são expressas na superfície da maioria das células do hospedeiro e, em termos simples, são específicas para cada indivíduo. Desse modo, ao reconhecê-las, as células NK conseguem evitar lesar as células próprias do hospedeiro. As células NK apresentam outras funções: são equipadas com receptores para Fc e na presença de anticorpos dirigidos contra uma célula-alvo podem matar essa célula por citotoxicidade dependente de anticorpos.

RESPOSTA IMUNE ADAPTATIVA

A resposta adaptativa fornece a base física para uma “memória imunológica”. Proporciona uma defesa mais poderosa do que a conferida pela resposta inata, além de ser altamente específica para o patógeno invasor. Neste capítulo, fazemos um esboço simplificado e enfatizamos os aspectos relevantes para compreender a ação de fármacos. Para uma abordagem mais detalhada, veja Janeway *et al.* (2004).

As principais células são os *linfócitos*. Estes são células de sobrevivência prolongada que derivam de células precursoras localizadas na medula óssea. Após serem liberados no sangue, os linfócitos amadurecem e passam a residir nos tecidos linfoides, como os linfonodos e o baço. Nesses locais, estão preparados para detectar, interceptar e identificar proteínas estranhas que lhes são apresentadas pelas *células apresentadoras de antígenos* (APCs, do inglês, *antigen presenting cells*), como macrófagos ou células dendríticas. Os três grupos principais de linfócitos são:

1. *Células B*, cuja maturação ocorre na medula óssea. São responsáveis pela produção de anticorpos (i. e., a resposta imune humoral).
2. *Células T*, cuja maturação ocorre no timo. São importantes na fase de indução da resposta imune e nas reações imunológicas mediadas por células.
3. *Células NK* (natural killer), que na verdade fazem parte do sistema inato. São ativadas pelas *interferonas* e liberam grânulos citotóxicos que destroem as células-alvo identificadas como “estranhas”.

Milagrosamente, os linfócitos T e B expressam receptores específicos para antígenos que reconhecem e reagem com virtualmente todas as proteínas e polissacarídeos estranhos que provavelmente encontraremos no decorrer da vida. Esse repertório de receptores é gerado de maneira aleatória e também reconhece proteínas “próprias”, além dos antígenos estranhos, caso a *tolerância* aos antígenos próprios não seja adquirida durante a vida fetal através da deleção apoptótica dos clones de células T que reconhecem os tecidos do próprio

⁵Richard Dawkins, em *River out of Eden*, citando o zoólogo Schliedt, explica que a “regra geralmente utilizada pela mãe peru para identificar ladrões de ninho é assustadoramente agressiva; atacar qualquer coisa que se mova nas proximidades do ninho, exceto se essa coisa fizer um barulho parecido com aquele de um bebê peru” (citado por Kärre & Welsh, 1997).

A resposta adaptativa



- A resposta imunológica adaptativa (específica, adquirida) potencializa a eficácia das respostas inatas. Possui duas fases: a fase de indução e a fase efetora. Esta última possui componentes (i) mediados por anticorpo e (ii) mediados por células.
- Durante a *fase de indução*, ocorre a apresentação de antígenos para as células T *naive** que expressam correceptores CD4 ou CD8. Como resultado, é desencadeada a proliferação:
 - as células T CD8 desenvolvem-se em células T citotóxicas, capazes de matar células infectadas por vírus
 - as células T auxiliares (Th ou T-helper) CD4 são estimuladas por diferentes citocinas a se desenvolverem em células Th1, Th2, Th17 ou Treg
 - as células Th1 desenvolvem-se em células liberadoras de citocinas ativadoras de macrófagos; estes, por sua vez, aliados às células T citotóxicas, controlam as respostas mediadas por células
 - as células Th2 controlam as respostas mediadas por anticorpos através da estimulação da proliferação das células B, dando origem aos plasmócitos secretores de anticorpos e às células de memória
 - as células Th17 são semelhantes às células Th1 e exercem papel importante em algumas doenças humanas, como a artrite reumatoide
 - as células Treg restringem o desenvolvimento da resposta imune.
- A *fase efetora* depende das respostas mediadas por anticorpos e por células.
- Os anticorpos conferem:
 - ativação mais seletiva do complemento
 - fagocitose de patógenos mais eficaz
 - fixação mais eficiente a parasitas pluricelulares, facilitando sua destruição
 - neutralização direta de alguns vírus e toxinas bacterianas.
- A resposta mediada por células envolve:
 - células T citotóxicas CD8⁺, capazes de matar células infectadas por vírus
 - células T CD4⁺ secretoras de citocinas, que capacitam macrófagos a destruir patógenos intracelulares, como o bacilo da tuberculose
 - células de memória, que são condicionadas para reagir rapidamente a um antígeno conhecido.
- Reações imunes que se desenvolvem de maneira inadequada são denominadas *reações de hipersensibilidade*.
- Empregam-se fármacos anti-inflamatórios e imunossupressores quando as respostas inflamatória e/ou imune protetoras normais fogem de controle.

*Nota da Revisão Científica: Células *naive*, células “inocentes”, “virgens”; diz-se de uma célula que sai do timo mas ainda não encontrou o seu antígeno cognato.

hospedeiro. As células dendríticas e os macrófagos envolvidos na resposta imune inata também exercem papel na prevenção de reações imunes prejudiciais direcionadas contra as próprias células do hospedeiro (ver adiante).

A resposta imune específica ocorre em duas fases, que são denominadas *fase de indução* e *fase efetora*.

A FASE DE INDUÇÃO

Durante a fase de indução, o antígeno é “apresentado” às células T pelos macrófagos ou por grandes *células dendríticas* e, em seguida, ocorrem interações complexas entre essas

células T, células B e outras células T (Fig. 6.3). O antígeno pode ser parte integrante de um patógeno invasor (p. ex., a cobertura de uma bactéria) ou pode ser liberado por um organismo desses (p. ex., uma toxina bacteriana), além de poder ser uma vacina ou uma substância experimentalmente introduzida em laboratório para estudar a resposta imune (p. ex., a injeção de albumina de ovo em cobaia). As APCs ingerem e “processam” proteoliticamente o antígeno, “apresentando-o” a seguir em sua superfície aos linfócitos, combinado a várias moléculas do MHC, uma vez que tenham alcançado os linfonodos locais (Fig. 6.4). Dois tipos de linfócitos “atendem” às APCs. Em geral, esses linfócitos são distinguidos pela presença de receptores CD4 ou CD8 em sua superfície. Esses correceptores cooperam com os principais receptores antígeno-específicos no reconhecimento antigênico. Macrófagos também possuem proteínas CD4 de superfície.

Os dois tipos de linfócitos envolvidos na resposta adaptativa são:

1. Linfócitos Th CD4⁺ não comprometidos (*naive*), ou células precursoras de T ‘helper’ (Thp), associadas a moléculas do MHC de classe II (Fig. 6.4).
2. Linfócitos T CD8⁺ *naive* associados a moléculas do MHC de classe I.⁶

⁶A principal razão pela qual se torna difícil realizar um transplante de órgãos de um indivíduo a outro, como no caso do transplante renal, é que as moléculas de MHC dos indivíduos envolvidos são diferentes. Os linfócitos do paciente receptor irão reagir contra as moléculas de MHC não próprias (*allogênicas*) existentes no tecido do doador. Este, por sua vez, provavelmente será rejeitado através de uma reação imunológica rápida e poderosa.

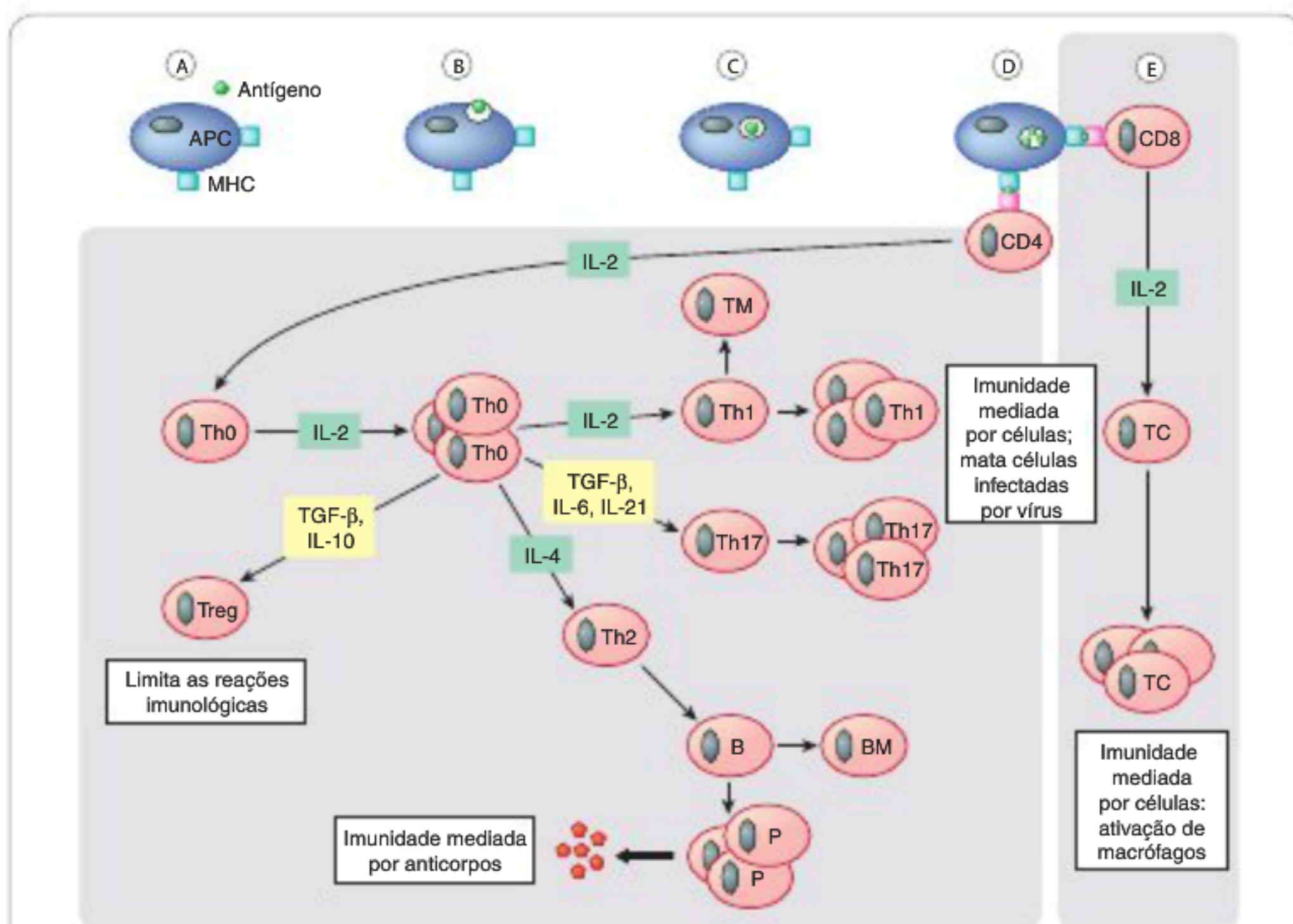
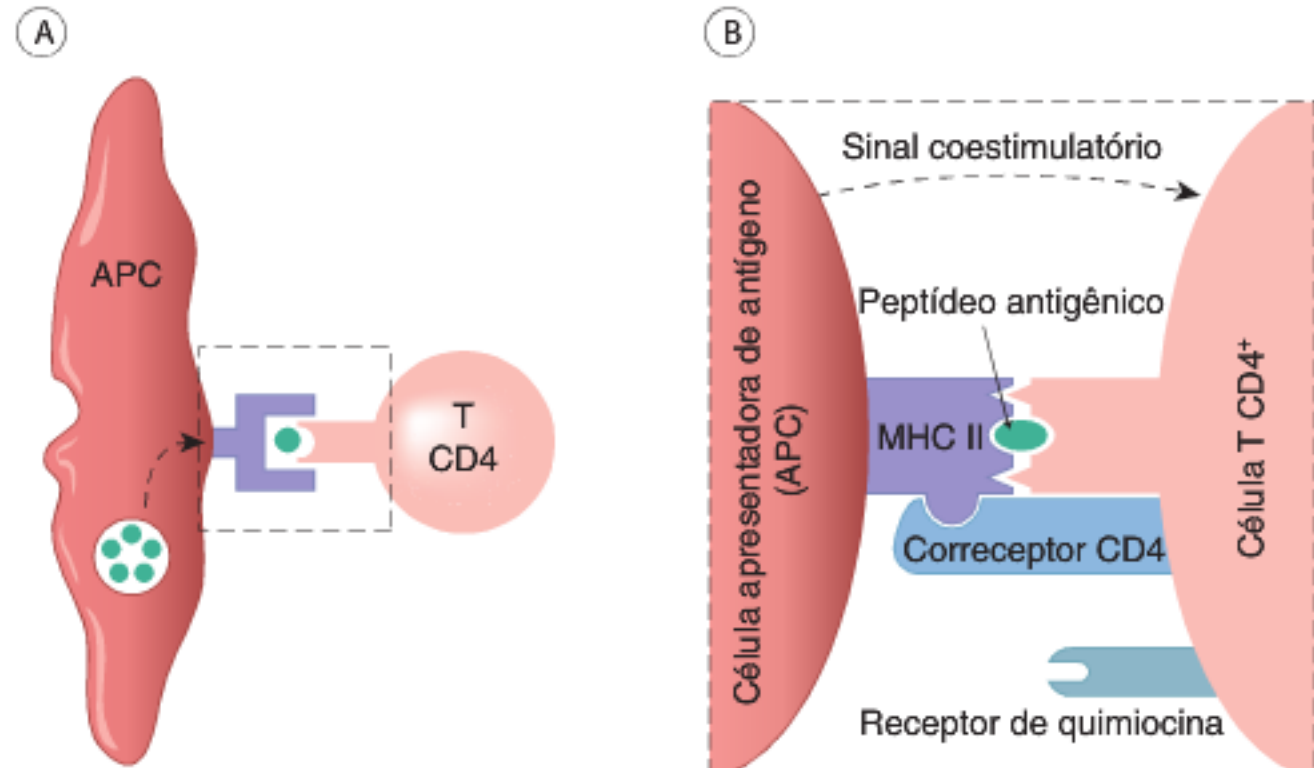


Fig. 6.3 Diagrama simplificado representando as fases indutora e efetora da ativação linfocitária. As células apresentadoras de antígeno (APCs, do inglês, *antigen-presenting cells*) ingerem e processam o antígeno (A–D). Em seguida, as APCs apresentam os fragmentos resultantes, associados a moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC, do inglês, *major histocompatibility complex*) de classe II, para células T CD4 *naive*, não comprometidas, ou associados a moléculas de MHC de classe I para células T CD8 *naive*. Assim “armadas”, as células T CD4⁺ sintetizam e expressam receptores de interleucina (IL)-2, bem como liberam essa citocina, que estimula as células de forma autócrina, promovendo geração e proliferação de células T auxiliares zero (*T-helper zero*, Th0). As citocinas autócrinas (p. ex., IL-4) induzem a proliferação de algumas células Th0 para dar origem a células Th2, que são responsáveis pelo desenvolvimento das respostas imunes mediadas por anticorpos. Essas células Th2 cooperam com e ativam as células B, que, por sua vez, proliferam e por fim originam células B de memória (MB), além de plasmócitos (P) secretores de anticorpos. Outras citocinas autócrinas (p. ex., IL-2) induzem proliferação de células Th0 para dar origem a células Th1, Th17 ou Treg. As células Th1 e Th17 secretam citocinas que ativam macrófagos (responsáveis por certas reações imunes mediadas por células). As células Treg limitam e inibem o desenvolvimento da resposta imune, prevenindo assim a autoimunidade e a ativação imunológica excessiva.

As células T CD8⁺ armadas (E) também sintetizam e expressam receptores de IL-2, que estimulam autocrinamente as células a proliferar e originar células T citotóxicas (TC). Estas, por sua vez, são capazes de destruir células infectadas por vírus. A IL-2 secretada pelas células T CD4⁺ também participa da estimulação da proliferação das células T CD8⁺. Note que a “fase efetora” representada na ilustração refere-se à ação “protetora” da resposta imune. Quando a resposta se desenvolve de maneira inadequada — como nas condições inflamatórias crônicas, entre as quais a artrite reumatoide — o componente Th1/Th17 da resposta imune torna-se dominante e ativa os macrófagos, induzindo-os a liberar IL-1 e fator de necrose tumoral (TNF)- α . Esses dois mediadores, por sua vez, desencadeiam a liberação de quimiocinas e citocinas inflamatórias, que exercem papel central na patologia da doença. TM e BM, células T de memória e células B de memória, respectivamente.

Fig. 6.4 A ativação de uma célula T por uma célula apresentadora de antígeno (APC, do inglês, *antigen-presenting cell*). [A] A APC encontra uma proteína estranha e a processa proteoliticamente em fragmentos peptídicos. O processo de ativação, então, se desenrola em três estágios. (i) Interação entre o complexo constituído pelos fragmentos peptídicos de antígeno derivado do patógeno e a molécula do complexo principal de histocompatibilidade (MHC, do inglês, *major histocompatibility complex*) de classe II, e o receptor antígeno-específico presente na célula T. [B] (ii) Interação entre o correceptor CD4 expresso na célula T e uma molécula de MHC presente na APC. (iii) Um sinal coestimulatório é emitido pela APC para a célula T. O correceptor CD4, aliado a um receptor para quimiocina da célula T, constitui os principais sítios de ligação para o vírus HIV (Fig. 51-3).



A ativação de uma célula T por uma APC requer a passagem de vários sinais entre ambas as células, nessa "sinapse imunológica" (Fig. 6.4; ver Medzhitov & Janeway, 2000). Após ativação, as células T tanto geram IL-2 como adquirem receptores de IL-2. Alguns fármacos anti-inflamatórios potentes bloqueiam esse receptor e, assim, evitam a proliferação linfocitária (Cap. 26). A IL-2 apresenta ação *autócrina*,⁷ estimulando a proliferação e dando origem a um clone de células T denominadas células *Th0*. Essas células, dependendo do microambiente de citocinas prevalentes, originam diferentes subgrupos de células auxiliares armadas. Essas "células auxiliares" são classificadas em quatro tipos principais e cada tipo gera um perfil de citocinas característico, possui um perfil de marcadores de superfície exclusivo e exerce diferentes papéis na doença. Essas características são resumidas na Tabela 6.2.

Espera-se que a compreensão da relação existente entre os subgrupos de células T, seus respectivos perfis de citocinas e as condições patológicas evidencie formas de manipular as respostas imunes para prevenir e tratar doenças. Atualmente, existem numerosos modelos experimentais em que a modulação do equilíbrio Th1/Th2 com citocinas recombinantes ou antagonistas de citocinas altera o desfecho da doença.

A FASE EFETORA

Durante a fase efetora, os linfócitos B e T se diferenciam tanto em *plasmócitos* como em *células de memória*. As células B plasmáticas produzem anticorpos que, embora sejam eficazes no líquido extracelular, são incapazes de neutralizar patógenos junto às células. Os mecanismos imunológicos mediados pela célula T sobrepõem esse problema ativando os macrófagos ou destruindo diretamente as células do hospedeiro infectadas por vírus. As *células de memória* antígeno-sensíveis são formadas quando o clone de linfócitos programados para responder ao antígeno é amplamente expandido após o primeiro contato com o microrganismo. Conferem maior rapidez e eficácia à resposta por exposição subsequente ao mesmo antígeno. Em certos casos, essa resposta é tão rápida e eficiente que, após a exposição, o patógeno jamais consegue recuperar uma posição segura novamente. Os procedimentos de imunização baseiam-se nesse fato.

RESPOSTA MEDIADA POR ANTICORPOS (HUMORAL)

Existem cinco classes principais de anticorpos — IgG, IgM, IgE, IgA e IgD — que diferem entre si quanto a certos aspectos

estruturais. São todas γ -globulinas (imunoglobulinas), que tanto reconhecem e interagem de forma específica com os antígenos (*i. e.*, proteínas ou polissacarídeos estranhos ao hospedeiro), como ativam um ou mais componentes dos sistemas de defesa do hospedeiro.

▼ Um anticorpo consiste numa molécula proteica com formato de Y (Cap. 59), cujos braços do Y (as porções Fab) são os sítios de reconhecimento para antígenos específicos, e o tronco do Y (a porção Fc) ativa as defesas do hospedeiro. As células B responsáveis pela produção de anticorpos reconhecem moléculas estranhas através de receptores de superfície, que são fundamentalmente a imunoglobulina eventualmente produzida por todo o clone dessas células B. Os mamíferos abrigam um vasto número de clones de células B que produzem diferentes anticorpos com sítios de reconhecimento para os diferentes antígenos.

A indução das respostas mediadas por anticorpos varia de acordo com o tipo de antígeno. Para a maioria dos antígenos, é necessário haver um processo de cooperação entre as células Th2 e B para que a resposta seja produzida. As células B também podem apresentar antígenos às células T, as quais, em resposta, liberam citocinas atuantes ainda sobre as próprias células B. Os glicocorticóides anti-inflamatórios (Caps. 26 e 32) e o fármaco imunossupressor *ciclosporina* (Cap. 26) afetam os eventos do estágio da indução. Os fármacos imunossupressores citotóxicos (Cap. 26) inibem a proliferação tanto das células B como das T. Os eicosanóides participam do controle desses processos, uma vez que as prostaglandinas da série E podem inibir a proliferação linfocitária, provavelmente por inibição da liberação de IL-2.

Como você já pode ter concluído, a capacidade de produzir anticorpos possui um enorme valor para a sobrevivência. Crianças nascidas sem essa capacidade sofrem infecções de repetição, tais como pneumonia, infecções cutâneas e tonsilites. Antes do advento dos antibióticos, essas crianças morriam no início da infância, sendo que até hoje elas necessitam de uma terapia de reposição regular com imunoglobulinas. Além de sua capacidade de neutralizar patógenos, os anticorpos conseguem potencializar a eficácia e a especificidade das reações de defesa do hospedeiro de diversas formas.

Anticorpos e complemento

A formação do complexo antígeno-anticorpo expõe um sítio de ligação para o complemento no domínio Fc. Essa ligação ativa a sequência do complemento e determina a série de efeitos biológicos resultantes (Fig. 6.1). Essa via para ativação de C3 (*via clássica*) fornece uma via especialmente seletiva de ativação do complemento em resposta a um patógeno em particular, pois a reação antígeno-anticorpo iniciada não só constitui um evento de reconhecimento altamente específico

⁷Sinalização "autócrina" refere-se à ação do mediador que ocorre sobre a mesma célula que o liberou. A sinalização "parácrina" significa que o mediador atua em células adjacentes.

Tabela 6.2 Subgrupos de linfócitos e respectivos papéis na defesa do hospedeiro e na relação com doenças inflamatórias

Subgrupo de linfócito	Citocina estimuladora	Principal papel na resposta adaptativa	Principais citocinas produzidas	Papel na doença
Th0	IL-2	Atuar como tipo de célula precursora para nova diferenciação	—	—
Th1	IL-2	*Imunidade mediada por células* As citocinas liberadas por essas células: ativam macrófagos para fagocitose e destruição de microrganismos, e destruição de células tumorais; conduzem a proliferação e a maturação do clone em células T citotóxicas que matam células hospedeiras infectadas por vírus; reciprocamente, inibem a maturação de células Th2	IFN- γ , IL-2 e TNF- α	Diabetes <i>mellitus</i> insulina-dependente (Cap. 30), esclerose múltipla, úlcera péptica induzida por <i>Helicobacter pylori</i> (Cap. 29), anemia aplástica (Cap. 25) e artrite reumatoide (Cap. 26). Rejeição de aloenxerto
Th2	IL-4	*Imunidade humoral* As citocinas liberadas por essas células: estimulam as células B a proliferar e amadurecer em plasmócitos produtores de anticorpos; intensificam a diferenciação e ativação de eosinófilos, e inibem reciprocamente as funções Th1/Th17. Por esse motivo, muitas vezes são consideradas anti-inflamatórias	IL-4, IL-5, TGF- β , IL-10 e IL-13	Asma (Cap. 27) e alergia. A progressão da AIDS está associada à perda de células Th1 e é favorecida pelas respostas Th2
Th17	TGF- β , IL-6 e IL-21	Um tipo especializado de célula Th1	IL-17	Resposta à infecção, respostas imunes órgão-específicas, e na patogênese de doenças como artrite reumatoide e esclerose múltipla
iTreg nTreg	IL-10 e TGF- β Amadurecida no timo	Restrição da resposta imune, prevenindo a autoimunidade e reduzindo respostas inflamatórias potencialmente lesivas	IL-10 e TGF- β	A falha desse mecanismo pode provocar inflamação exacerbada

IFN, interferona; IL, interleucina; iTreg, células Treg induzíveis; nTreg, células Treg normais; TGF, fator de crescimento transformador (*transforming growth factor*); TNF, fator de necrose tumoral (*tumour necrosis factor*).

como também ocorre em íntima associação ao patógeno. A propriedade lítica do complemento pode ser utilizada terapêuticamente: anticorpos monoclonais (mAbs, do inglês, *monoclonal antibodies*) e complemento podem ser empregados em associação para livrar a medula óssea de células cancerosas, complementando a quimioterapia ou a radioterapia (Cap. 55).

Anticorpos e fagocitose de bactérias

Quando os anticorpos se ligam aos respectivos antígenos presentes em microrganismos através de suas porções Fab, o domínio Fc é exposto. As células fagocíticas (neutrófilos e macrófagos) expressam receptores de superfície para essas porções Fc projetadas, os quais atuam como uma ligação altamente específica entre o microrganismo e o fagócito.

Anticorpos e citotoxicidade celular

Em alguns casos, a exemplo dos vermes parasitas, o invasor pode ser grande demais para ser ingerido pelos fagócitos. As moléculas de anticorpo podem formar uma ligação entre o parasita e os leucócitos do hospedeiro (nesse caso, os eosinófilos) que, então, se tornam capazes de danificar ou destruir o parasita empreendendo ações em sua superfície ou no

meio extracelular. As células NK, aliadas aos receptores Fc, também podem matar células-alvo recobertas com anticorpos (exemplificando a citotoxicidade celular dependente de anticorpos).

Anticorpos e mastócitos ou basófilos

Os mastócitos e basófilos possuem receptores para IgE, que é uma forma particular de anticorpo com capacidade de ligação ("fixação") às membranas dessas células. Quando o antígeno reage com o anticorpo fixo na célula, um conjunto inteiro de mediadores farmacologicamente ativos é secretado. Essa reação bastante complexa é observada com frequência em todo o reino animal, e provavelmente é de valor para a sobrevivência do hospedeiro. Mesmo diante dessa constatação, seu significado biológico preciso ainda não está completamente esclarecido, embora admita-se que sua importância pode estar associada à atividade do eosinófilo na defesa contra vermes parasitas. Quando indevidamente desencadeada por substâncias que não propriamente causam danos ao hospedeiro, é implicada em certos tipos de reação alérgica (ver adiante), parecendo contribuir mais para a doença do que para a sobrevivência no mundo moderno.

RESPOSTA IMUNE MEDIADA POR CÉLULAS

As células T citotóxicas (derivadas das células T CD8⁺) e as células Th1 (secretores de citocinas) inflamatórias são atraídas para os sítios inflamatórios de modo semelhante aos neutrófilos e macrófagos, e estão envolvidas nas respostas mediadas por células (Fig. 6.3).

Células T citotóxicas

As células T citotóxicas armadas destroem microrganismos intracelulares, como os vírus. Quando um vírus infecta uma célula de mamífero, a resultante resposta defensiva produz dois aspectos. A primeira etapa consiste na expressão de peptídeos de superfície celular derivados do patógeno, em associação a moléculas do MHC. A segunda etapa é o reconhecimento do complexo peptídeo-MHC por receptores específicos presentes nas células T citotóxicas (CD8⁺) (a Fig. 6.4 mostra um processo semelhante envolvendo a célula T CD4⁺). As células T citotóxicas, então, destroem as células infectadas por vírus programando-as para sofrer apoptose. Para que o patógeno seja destruído, pode ser necessária a cooperação dos macrófagos.

Células Th1 CD4⁺ ativadoras de macrófagos

Após serem ingeridos, alguns patógenos (p. ex., *Mycobacteria*, *Listeria*) sobrevivem e multiplicam-se no interior dos macrófagos. As células Th1 CD4⁺ armadas liberam citocinas que ativam os macrófagos para destruir patógenos intracelulares. As células Th1 também recrutam macrófagos liberando citocinas que atuam sobre as células do endotélio vascular (p. ex., TNF- α), bem como quimiocinas (p. ex., *fator quimiotático de macrófagos-1*; MCP-1) que atraem macrófagos para os sítios de infecção.

Um complexo formado por peptídeos derivados do microrganismo e moléculas de MHC é expresso na superfície do macrófago, sendo reconhecido pelas células Th1 secretoras de citocinas. Em seguida, essas células Th1 geram citocinas que capacitam os macrófagos a empreenderem seus mecanismos de destruição. Os macrófagos ativados (com ou sem patógenos intracelulares) constituem fábricas de produção de mediadores químicos, podendo gerar e secretar não só inúmeras citocinas como também metabólitos tóxicos do oxigênio e proteases neutras capazes de matar organismos extracelulares (p. ex., *Pneumocystis carinii* e helmintos), componentes do complemento, eicosanoides, NO, um fator estimulador de fibroblastos, pirogênicos e o “fator tecidual”, que inicia a via extrínseca da cascata de coagulação (Cap. 24), além de vários outros fatores da coagulação. A reação mediada por células é a principal responsável pela rejeição de aloenxertos. Os macrófagos também são importantes na coordenação dos processos de reparo que devem ocorrer para permitir a “resolução” da inflamação.

A resposta imunológica específica mediada por células ou humoral se sobrepõe às reações vasculares e celulares inatas inespecíficas já descritas, tornando-as não só acentuadamente mais eficazes como também significativamente mais seletivas para determinados patógenos em particular.

Os eventos gerais das reações inflamatórias e de hipersensibilidade anteriormente especificados variam em alguns tecidos. Por exemplo, na inflamação das vias aéreas que ocorre na asma, os eosinófilos e neuropeptídeos exercem um papel especialmente importante (Cap. 27). Na inflamação do SNC, a infiltração de neutrófilos é menor e o influxo de monócitos é retardado, possivelmente devido à falta de expressão de moléculas de adesão no endotélio vascular do SNC, bem como à deficiente geração de quimiotaxinas. Há muito sabe-se que alguns tecidos — parênquima do SNC, câmara anterior do olho e testículos — são *sítios imunologicamente protegidos*, no sentido que um antígeno introduzido diretamente não provoca uma reação imune (esse aspecto poderia ser bastante desvantajoso para o hospedeiro). Todavia, a introdução de um antígeno já presente no parên-

quima do SNC em qualquer outra parte do organismo irá desencadear o desenvolvimento de respostas imunes/inflamatórias no SNC.

RESPOSTAS SISTÊMICAS NA INFLAMAÇÃO

Além das alterações locais ocorridas em uma área inflamatória, com frequência ocorrem outras manifestações sistêmicas gerais da doença inflamatória, tais como febre, aumento da concentração de leucócitos no sangue (denominado *leucocitose*, ou *neutrofilia*, caso o aumento envolva apenas neutrófilos) e liberação de *proteínas de fase aguda* a partir do fígado. Essas proteínas incluem a proteína C-reativa, α_2 -macroglobulina, fibrinogênio, α_1 -antitripsina e alguns componentes do complemento. Ao mesmo tempo em que a função de muitos desses componentes continua sendo discutível, todos eles parecem apresentar ações antimicrobianas. A proteína C-reativa, por exemplo, liga-se a alguns microrganismos e o complexo resultante ativa o complemento. Outras proteínas removem o ferro (um nutriente essencial aos organismos invasores) ou bloqueiam proteases, talvez protegendo o hospedeiro contra os piores excessos da resposta inflamatória.

O PAPEL DO SISTEMA NERVOSO NA INFLAMAÇÃO

Nos últimos anos tornou-se claro que o sistema nervoso central, o sistema nervoso autônomo e o sistema nervoso periférico exercem papel importante na regulação da resposta inflamatória. Essa regulação se dá em vários níveis:

- **Sistema neuroendócrino.** O hormônio adenocorticotrófico (ACTH), liberado a partir da glândula adeno-hipófise em resposta ao ritmo circadiano endógeno, promove a liberação de cortisol a partir das glândulas suprarrenais. Esse hormônio tem papel crucial na regulação da função imunológica em todos os níveis, daí o uso de fármacos glicocorticoides no tratamento da doença inflamatória. Esse tópico é explorado na íntegra nos Capítulos 26 e 32.
- **Sistema nervoso central.** De maneira notável, existem citocinas (p. ex., IL-1) capazes de sinalizar o desenvolvimento de uma resposta inflamatória diretamente ao cérebro, através de receptores localizados no nervo vago. Essa sinalização pode gerar um “reflexo inflamatório” e desencadear a ativação da via colinérgica anti-inflamatória. Essa área ainda é relativamente pouco estudada: ver discussões interessantes sobre esse assunto em Tracey (2002) e Sternberg (2006).
- **Sistema nervoso autônomo.** Ambos os sistemas, simpático e parassimpático, podem influenciar o desenvolvimento de uma resposta inflamatória. Em linhas gerais, esses sistemas exercem influências anti-inflamatórias. Receptores para norepinefrina e acetilcolina são encontrados em macrófagos e em diversas células envolvidas na resposta imune, embora nem sempre seja evidente a origem de seus respectivos ligantes.
- **Neurônios sensoriais periféricos.** Alguns neurônios sensoriais liberam neuropeptídeos inflamatórios mediante estimulação adequada. Esses neurônios são aferentes delicados (fibras capsaicina-sensíveis de tipo C e A δ ; Cap. 41) dotados de receptores específicos em suas terminações periféricas. As cininas, a 5-hidroxitriptamina e outros mediadores químicos gerados durante a inflamação atuam nesses receptores e estimulam a liberação de neuropeptídeos, tais como taquicinas (neurocinina A, substância P) e o peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP, do inglês, *calcitonin gene-related peptide*), que apresentam ações pró-inflamatórias e algícas. Os neuropeptídeos são considerados novamente no Capítulo 19.

RESPOSTAS INFLAMATÓRIAS E IMUNOLÓGICAS INDESEJADAS

A resposta imunológica precisa manter um equilíbrio delicado. De acordo com uma corrente de pensamento, um sistema imune à prova de infecções seria uma possibilidade, todavia custaria caro ao hospedeiro. Diante dos cerca de 1 trilhão de potenciais sítios antigênicos existentes no hospedeiro, um sistema “superimune” como esse seria 1.000 vezes mais propenso a atacar o próprio hospedeiro e desencadear *doenças autoimunes*. Além disso, não raro são encontradas substâncias inócuas, como pólen ou amendoim, que às vezes inadvertidamente ativam o sistema imunológico. Quando isso acontece, a própria inflamação causa danos e pode ser responsável pelos principais sintomas de doença — seja de forma aguda, como por exemplo na anafilaxia, ou cronicamente, como por exemplo na asma ou na artrite reumatoide. Em qualquer caso, pode haver necessidade de instituir-se uma terapia anti-inflamatória ou imunossupressora.

▼ As respostas imunes indesejadas, denominadas reações *alérgicas* ou de *hipersensibilidade*, foram classificadas em quatro tipos (Janeway *et al.*, 2004).

Tipo I: hipersensibilidade imediata ou anafilática

▼ A *hipersensibilidade de tipo I* (com frequência conhecida simplesmente como “alergia”) ocorre em indivíduos cuja resposta predominante ao antígeno é do tipo Th2, em vez de Th1. Em tais indivíduos, substâncias que não são inerentemente nocivas (p. ex., grãos de pólen, ácaros presentes na poeira doméstica, certos alimentos ou fármacos, pelos de animais e assim por diante) induzem a produção de anticorpos do tipo IgE.⁸ Esses anticorpos fixam-se aos mastócitos residentes nos pulmões, bem como aos eosinófilos. Um contato subsequente com a mesma substância provoca a liberação de histamina, PAF, eicosanoides e citocinas. Os efeitos podem ficar restritos ao nariz (febre do feno), árvore brônquica (fase inicial da asma), pele (urticária) ou trato gastrointestinal. Em alguns casos, a reação é mais generalizada e produz choque anafilático, que pode ser uma condição severa envolvendo risco de morte. Alguns efeitos indesejados importantes incluem as respostas de hipersensibilidade anafilática (Cap. 57).

Tipo II: hipersensibilidade citotóxica dependente de anticorpo

▼ A *hipersensibilidade de tipo II* ocorre quando os mecanismos anteriormente destacados são dirigidos contra células do hospedeiro que são (ou aparentam ser) estranhas. Exemplificando, células do hospedeiro modificadas pela ação de fármacos às vezes são confundidas pelo sistema imunológico com proteínas estranhas, e evocam a formação de anticorpos. A reação antígeno-anticorpo desencadeia a ativação do complemento (e suas sequelas), além de induzir o ataque das células NK. Esse mecanismo está envolvido na modificação, induzida por certos fármacos, de neutrófilos, levando à *agranulocitose* (Cap. 56), ou de plaquetas, com consequente *púrpura trombocitopênica* (Cap. 24). Essas reações de tipo II também estão implicadas em alguns tipos de *tireoidite autoimune* (p. ex., *doença de Hashimoto*; Cap. 33).

Tipo III: hipersensibilidade mediada por complexo

▼ A *hipersensibilidade de tipo III* ocorre quando anticorpos reagem com antígenos *solúveis*. Os complexos antígeno-anticorpo podem ativar o complemento ou fixar-se em mastócitos e estimular a liberação de mediadores.

Um exemplo experimental desse tipo de hipersensibilidade é a reação de Arthus, que ocorre se uma proteína estranha for injetada por via subcutânea em um coelho ou cobaia que apresentem altas concentrações séricas de anticorpos. Dentro de 3 a 8 horas, o sítio de injeção se torna avermelhado e inchado, porque os complexos antígeno-anticorpo precipitam-se nos pequenos vasos sanguíneos e ativam o complemento. Os neutrófilos são atraídos e ativados (pelo fragmento C5a), gerando espécies reativas de oxigênio e secretando enzimas.

Os mastócitos também são estimulados pelo C3a a liberar mediadores. O dano causado por esse processo está envolvido na *doença do soro*. Essa doença ocorre quando o antígeno persiste no sangue após a sensibilização e provoca uma reação severa, semelhante à resposta ao feno mofado (conhecida como *pulmão de fazendeiro*) e às reações que ocorrem em certos tipos de doenças autoimunes renais e arteriais. A hipersensibilidade de tipo III também está implicada no *lúpus eritematoso* (uma doença inflamatória autoimune crônica).

Tipo IV: hipersensibilidade mediada por células

▼ O protótipo da *hipersensibilidade de tipo IV* (também conhecida como hipersensibilidade tardia) é a *reação da tuberculina*. Esta consiste numa resposta inflamatória local, que é observada quando proteínas derivadas de culturas de bacilo da tuberculose são injetadas na pele de um indivíduo já sensibilizado por uma infecção ou imunização prévia. Há estimulação de uma resposta imune celular “inadequada”, acompanhada pela infiltração de células mononucleares e liberação de várias citocinas. A hipersensibilidade mediada por células também constitui a base da reação observada em outras infecções (p. ex., caxumba e sarampo), bem como após a picada de mosquitos e carrapatos. É igualmente importante nas reações cutâneas a fármacos ou compostos químicos industriais (Cap. 57), em que tais compostos químicos (denominados *haptenos*) se combinam às proteínas da pele para formar a substância “estranha” indutora da resposta imune celular (Fig. 6.3).

Em essência, a atividade de células T inadequadamente desenvolvida está por trás de todos os tipos de hipersensibilidade, iniciando as reações de tipos I, II e III, e participando tanto da iniciação como da fase efetora da reação de tipo IV. Tais reações constituem a base de um grupo de doenças autoimunes clinicamente importantes. Fármacos imunossupressores (Cap. 26) e/ou glicocorticoides (Cap. 32) são rotineiramente empregados no tratamento desses distúrbios.

O DESFECHO DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA

É importante não perder de vista o fato de que a resposta inflamatória constitui um mecanismo de defesa, e não uma doença em si. Seu papel é restaurar a estrutura e a função normal do tecido infectado ou lesionado e, na vasta maioria dos casos, é isso que ocorre. As fases de cicatrização e resolução da resposta inflamatória constituem um processo ativo, e não apenas “ocorrem” simplesmente, na ausência de mais inflamação. Essa é uma área que ainda está começando a ser compreendida, mas já está claro que utiliza sua gama exclusiva de mediadores e citocinas (incluindo vários fatores de crescimento, anexina-A1, lipoxinas e IL-10; Cap. 17) para finalizar a inflamação residual e promover remodelamento e reparo no tecido lesionado.

Em alguns casos, a cura será completa. Entretanto, havendo algum dano (morte de célula, formação de pus, ulceração) o reparo usualmente é necessário e pode resultar na produção de uma cicatriz. Diante da persistência do patógeno, é provável que a resposta aguda se transforme numa resposta inflamatória crônica. Esta é uma reação lenta e latente, que pode manter-se indefinidamente, destruir tecidos e promover proliferação de células e tecido conjuntivo. Os principais tipos celulares encontrados nas áreas de inflamação crônica são células mononucleares e células anormais derivadas de macrófagos. Durante o processo de cura ou inflamação crônica, fatores de crescimento desencadeiam angiogênese e promovem a deposição de fibroblastos, formando um tecido fibroso. Infecções causadas por alguns microrganismos, como sífilis, tuberculose e lepra, exibem desde o início os sinais característicos da inflamação crônica. Os componentes de células e de mediadores desse tipo de inflamação também são encontrados em diversas, talvez na maioria, doenças autoimunes crônicas e das doenças de hipersensibilidade, sendo alvos importantes para a ação de fármacos.

⁸Tais indivíduos são denominados “atópicos” (do grego: “fora de lugar”).

REFERÊNCIAS E LEITURA ADICIONAL

Respostas inata e adaptativa

- Abbas, A.K., Murphy, K.M., Sher, A., 1996. Functional diversity of helper lymphocytes. *Nature* 383, 787–793. (Excelente revisão, diagramas úteis; recomendável para abordagem de células Th1 e Th2, bem como de seus respectivos subgrupos de citocinas)
- Adams, D.H., Lloyd, A.R., 1997. Chemokines: leukocyte recruitment and activation cytokines. *Lancet* 349, 490–495. (Revisão excelente)
- Delves, P.J., Roitt, I.M., 2000. The immune system. *N. Engl. J. Med.* 343, 37–49, 108–117. (Boa revisão geral sobre o sistema imune – um minilivro-texto sobre as principais áreas da imunologia; figuras tridimensionais em cores)
- Gabay, C., Kushner, I., 1999. Acute phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N. Engl. J. Med.* 340, 448–454. (Lista as proteínas de fase aguda e delinea os mecanismos que controlam sua síntese e liberação)
- Kärre, K., Welsh, R.M., 1997. Viral decoy vetoes killer cell. *Nature* 386, 446–447.
- Kay, A.B., 2001. Allergic diseases and their treatment. *N. Engl. J. Med.* 344, 30–37, 109–113. (Abrange a atopia e as células Th2, o papel das citocinas Th2 nas alergias, IgE, os principais tipos de alergia e novas abordagens terapêuticas)
- Mackay, C.R., Lanzavecchia, A., Sallusto, F., 1999. Chemoattractant receptors and immune responses. *Immunologist* 7, 112–118. (Revisão curta didática, que abrange o papel dos agentes quimiotáticos na orquestração das respostas imunes – tanto a reação inata como as respostas Th1 e Th2)
- Medzhitov, R., 2001. Toll-like receptors and innate immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 1, 135–145. (Excelente revisão sobre o papel dos receptores Toll-símile (a) na detecção de infecções microbianas, e (b) na ativação das respostas inata e não adaptativa que, por sua vez, conduzem às respostas adaptativas antígeno-específicas)
- Medzhitov, R., Janeway, C., 2000. Innate immunity. *N. Engl. J. Med.* 343, 338–344. (Abordagem notavelmente clara dos mecanismos envolvidos na imunidade inata e sua importância para a resposta imune adaptativa)
- Mills, K.H., 2008. Induction, function and regulation of IL-17-producing T cells. *Eur. J. Immunol.* 38, 2636–2649. (Esse artigo aborda a biologia das células Th17 – uma adição relativamente recente à nossa compreensão sobre a biologia Th. Acessível e trazendo bons diagramas)
- Murphy, P.M., 2001. Viral exploitation and subversion of the immune system through chemokine mimicry. *Nat. Immunol.* 2, 116–122. (Excelente descrição da interação viral/sistema imunológico)
- Panes, J., Perry, M., Granger, D.N., 1999. Leukocyte-endothelial cell adhesion: avenues for therapeutic intervention. *Br. J. Pharmacol.* 126, 537–550. (Breve abordagem sobre as principais moléculas de adesão celular e os fatores que afetam a adesão leucócito-endotelial, precedendo considerações acerca de potenciais alvos terapêuticos)
- Parkin, J., Cohen, B., 2001. An overview of the immune system. *Lancet* 357, 1777–1789. (Revisão competente e direta sobre o papel do sistema imunológico no reconhecimento, expulsão e erradicação de patógenos, bem como na reação contra moléculas estranhas ao organismo)
- Sternberg, E.M., 2006. Neural regulation of innate immunity: a coordinated nonspecific host response to pathogens. *Nat. Rev. Immunol.* 6, 318–328. (Esse artigo e também o próximo são revisões excelentes e de fácil leitura, que abordam o papel do SNC na inflamação. Contêm bons diagramas)
- Takeda, K., Akira, S., 2003. Toll receptors and pathogen resistance. *Cell Microbiol.* 5, 143–153. (Revisão útil e de fácil leitura. Também trata da sinalização do receptor Toll com certa profundidade)
- Tracey, K.J., 2002. The inflammatory reflex. *Nature* 420, 853–859.
- Vasselon, T., Detmers, P.A., 2002. Toll receptors: a central element in innate immune responses. *Infect. Immun.* 70, 1033–1041. (Outra revisão abrangente sobre esse importante tópico)
- Walker, C., Zuany-Amorini, C., 2001. New trends in immunotherapy to prevent atopic disease. *Trends Pharmacol. Sci.* 22, 84–91. (Discute potenciais terapias com base nos avanços recentes da compreensão sobre os mecanismos imunológicos da atopia)
- Wills-Karp, M., Santeliz, J., Karp, C.L., 2001. The germless theory of allergic diseases. *Nat. Rev. Immunol.* 1, 69–75. (Discute a hipótese de que as infecções ocorridas no início da infância inibem a tendência ao desenvolvimento de doença alérgica)

Livros

- Dale, M.M., Foreman, J.C., Fan, T.-P. (Eds.), 1994. Textbook of immunopharmacology, third ed. Blackwell Scientific, Oxford. (Excelente livro-texto escrito para estudantes de segundo e terceiro anos de cursos de graduação nas áreas médicas e de ciências; contém muitas seções relevantes para este capítulo e para o seguinte)
- Janeway, C.A., Travers, P., Nolan, A., et al., 2004. Immunobiology: the immune system in health and disease, sixth ed. Churchill Livingstone, Edinburgh. (Excelente livro-texto, com bons diagramas)
- Roitt, I., Brostoff, J., Male, D., 1998. Immunology, ninth ed. Blackwell Science, Oxford. (Excelente livro-texto; bem ilustrado)

Recursos úteis na web

- http://www.biochemweb.org/fenteany/research/cell_migration/movement_movies.html. (Se você nunca viu um neutrófilo perseguindo uma bactéria, então definitivamente tem que assistir a esse filme disponibilizado online. Bastante interessante e altamente instrutivo)

Métodos e medidas em farmacologia

7

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Nos Capítulos 2 e 3 enfatizamos que os fármacos, por serem moléculas, produzem seu efeito interagindo com outras moléculas. Essa interação pode causar efeitos em todos os níveis da organização biológica, desde moléculas até populações humanas (Fig. 7.1).¹

Gaddum, um farmacologista pioneiro, disse em 1942: “Um ramo da ciência chega à maioria quando se torna quantitativo.” Neste capítulo, consideraremos os princípios de medida nos diversos níveis de organização, dos métodos laboratoriais aos estudos clínicos. A avaliação da ação de um fármaco em nível populacional pertence ao campo da *farmacoepidemiologia* e *farmacoeconomia* (Cap. 1), disciplinas que estão além do escopo deste livro.

Veremos em primeiro lugar os princípios gerais dos ensaios biológicos e sua aplicação aos estudos em seres humanos; descrevemos o desenvolvimento de modelos animais para vencer a lacuna da extrapolação entre a fisiologia animal e as doenças humanas; a seguir, discutiremos aspectos dos estudos clínicos usados para avaliar a eficácia terapêutica em âmbito clínico; finalmente, consideraremos os princípios do balanceamento entre riscos e benefícios. O projeto experimental e a análise estatística são essenciais para a interpretação de qualquer tipo de informação farmacológica. Kirkwood & Sterne (2003) dão uma ótima introdução sobre este assunto.

ENSAIOS BIOLÓGICOS

Definido como a estimativa da concentração ou da potência de uma substância medindo-se a resposta biológica que ela produz, o ensaio biológico desempenhou um papel-chave no desenvolvimento da farmacologia. São necessários métodos de quantificação dos efeitos dos fármacos para que possamos comparar as propriedades de diversas substâncias, ou da mesma substância em diversas condições. Ele é usado para:

- medir a atividade biológica de substâncias novas ou quimicamente indefinidas
- investigar a função de mediadores endógenos
- medir a toxicidade e os efeitos indesejáveis de fármacos.

▼ Os ensaios biológicos desempenham um papel essencial no desenvolvimento de novos fármacos, assunto discutido no Capítulo 60.

O uso do ensaio biológico para medir a *concentração* de fármacos e outras substâncias ativas no sangue ou outros fluidos corporais — então uma tecnologia — foi agora suplantado amplamente pelas técnicas de química analítica.

Novos hormônios e outros mediadores químicos são frequentemente descobertos pelos efeitos biológicos que produzem. A primeira indicação pode ser a descoberta de que o extrato de um tecido ou outra amostra biológica produz efeito em um sistema de ensaio. Por exemplo, a propriedade de extratos da neuro-hipófise de causar aumento na pressão arterial e contração do útero foi observada no início do século XX. Procedimentos de ensaios quantitativos com base nessas ações permitiram uma preparação padrão do extrato que foi estabelecida por um acordo internacional em 1935. Usando-se esses ensaios, demonstrou-se que dois peptídeos distintos — vasopressina e ocitocina — eram responsáveis e eles foram finalmente identificados e sintetizados em 1953. Os ensaios biológicos já haviam revelado muitas informações sobre síntese, armazenamento e liberação dos hormônios, e foram inestimáveis para sua purificação e identificação. Atualmente, já não são necessários 50 anos de laboriosos ensaios biológicos para identificar novos hormônios antes de sua caracterização química,² mas eles ainda são muito importantes. O crescimento recente dos *biofármacos* (Cap. 59) como agentes terapêuticos registrados baseou-se em técnicas de ensaios biológicos e no estabelecimento de preparações padrão. Os biofármacos, sejam derivados de recursos naturais (p. ex., anticorpos monoclonais, vacinas) ou de técnicas moleculares como a do DNA recombinante (p. ex., eritropoetina), tendem a variar de um lote para o outro, e necessitam ser padronizados em relação à sua atividade biológica. Os diferentes padrões de glicosilação, por exemplo, que não são detectados por técnicas de imunoenaios, podem afetar a atividade biológica.

SISTEMAS DE TESTES BIOLÓGICOS

Atualmente, um uso importante dos ensaios biológicos é o de fornecer informações que preveem os efeitos de fármacos no uso clínico (em que o objetivo é melhorar a função de pacientes afetados pelos efeitos de doenças). A escolha de sistemas de testes laboratoriais (“modelos” *in vitro* e *in vivo*) que fundamentem essa previsibilidade é um aspecto importante da farmacologia quantitativa. À medida que nossa compreensão sobre a ação dos fármacos em nível molecular aumenta (Cap. 3), esse conhecimento e a tecnologia a ele vinculada aumentam notavelmente a gama de modelos disponíveis para medir os efeitos de fármacos. Por volta dos anos de 1960, os farmacologistas abraçaram o uso de órgãos isolados e animais de laboratório (geralmente anestesiados) para experimentos quantitativos, e desenvolveram os princípios do ensaio biológico de modo a permitir medições confiáveis com esses sistemas de ensaio, por vezes difíceis e imprevisíveis.

Ensaio biológicos em diferentes sistemas de teste podem ser feitos em paralelo para revelar o perfil da atividade de um mediador desconhecido. Isso foi usado com grande efeito por Vane e colaboradores, que estudaram a geração e destruição de substâncias endógenas ativas, como os prostanoídes (Cap. 17), através da técnica da *cascata de superfusão* (Fig. 7.2). Nessa técnica, a amostra passa sequencialmente por uma série de preparações escolhidas para discriminar os diferentes constituintes ativos da amostra. O padrão das respostas produzidas identifica o material ativo, e o uso de tais sistemas de ensaio para a análise “em linha” de amostras biológicas foi inestimável no estudo da produção e destino de mediadores de vida curta, como os prostanoídes e óxido nítrico (Cap. 20).

¹Considere os efeitos da cocaína no crime organizado, dos organofosforados usados como “gases dos nervos” na estabilidade das ditaduras ou dos anestésicos para a exequibilidade de procedimentos cirúrgicos, como exemplos de interações moleculares que afetam o comportamento de populações e sociedades.

²Em 1988, um grupo japonês (Yanagisawa *et al.*, 1988) descreveu em um único e notável artigo o ensaio biológico, a purificação, a análise e síntese química, e a clonagem do DNA de um novo peptídeo vascular, a *endotelina* (Cap. 19).

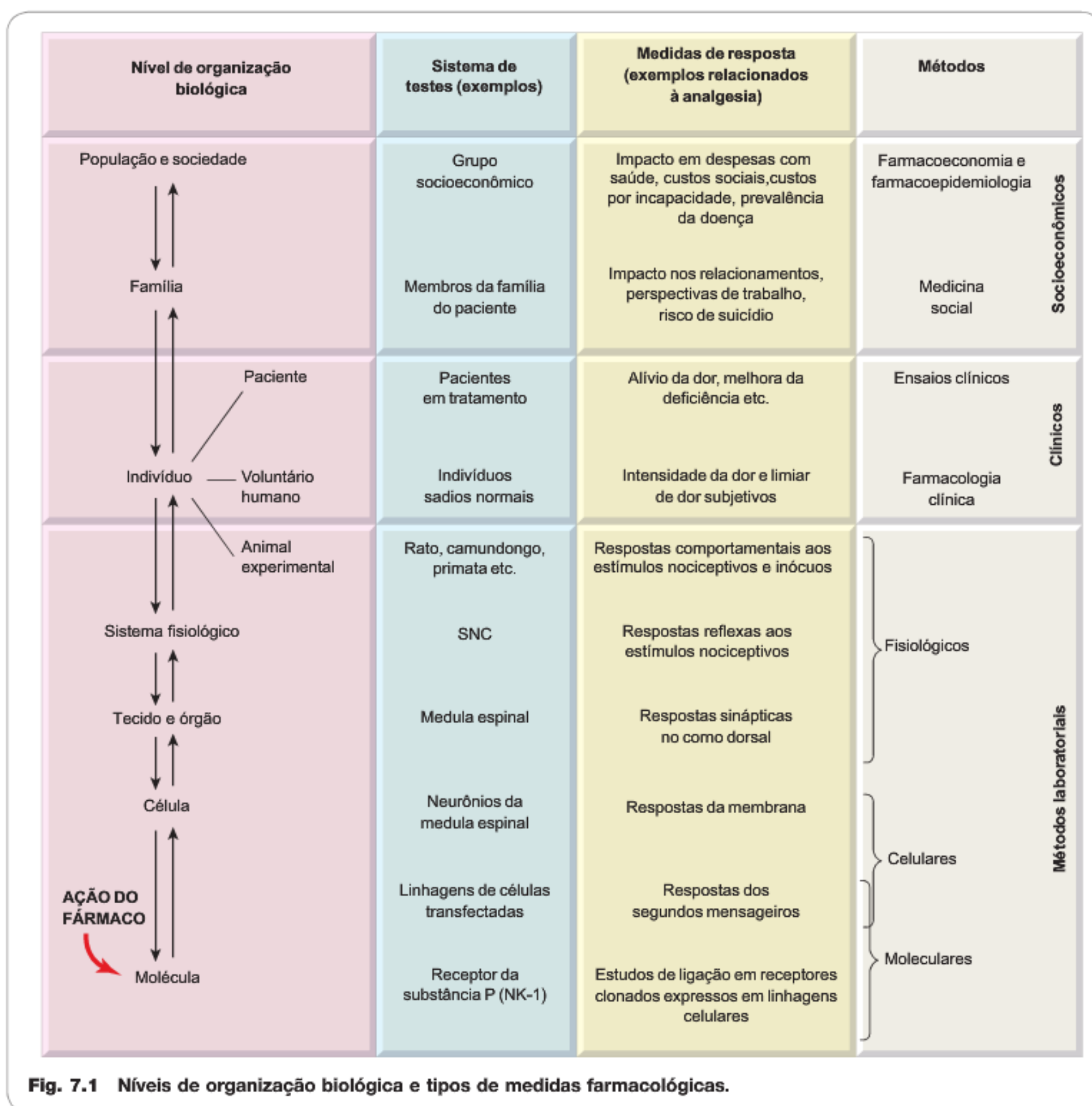


Fig. 7.1 Níveis de organização biológica e tipos de medidas farmacológicas.

Esses sistemas de ensaio “tradicionais” visam à ação fisiológica dos fármacos — *grosso modo*, o meio da hierarquia organizacional mostrada na Figura 7.1. Os desenvolvimentos posteriores ampliaram a gama de modelos disponíveis nas duas direções, para o lado molecular e para o lado clínico. A introdução de ensaios de ligação (*binding*) (Cap. 3) nos anos de 1970 foi um passo significativo para a análise em nível molecular. Subsequentemente, o uso de linhagens de células projetadas para expressar subtipos específicos de receptores humanos tornou-se uma ferramenta de triagem para a descoberta de fármacos (Cap. 60). De fato, a atual gama de técnicas para análise dos efeitos de fármacos em nível molecular e celular é impressionante. No entanto, preencher a lacuna entre esses efeitos e os efeitos fisiológicos e os terapêuticos é muito mais difícil, porque muitas vezes as doenças humanas não podem ser reproduzidas precisamente em animais experimentais. O uso de animais transgênicos para simular doenças humanas

representa um avanço concreto e é discutido mais detalhadamente adiante.

PRINCÍPIOS GERAIS DOS ENSAIOS BIOLÓGICOS

O USO DE PADRÕES

J H Burn escreveu em 1950: “Atualmente, os farmacologistas repelem o braço do rei, mas têm de engolir o sapo, o rato e o camundongo, isso para não falar do porquinho-da Índia e do pombo.” Ele se referia ao fato de que o “braço do rei” (a braça) havia sido abandonado há muito tempo como unidade de comprimento, enquanto a atividade dos fármacos continuava a ser definida em termos da dose necessária para causar, por exemplo, vômito em um pombo ou parada cardíaca em um camundongo. Uma plethora de “unidades pombo”, “unidades

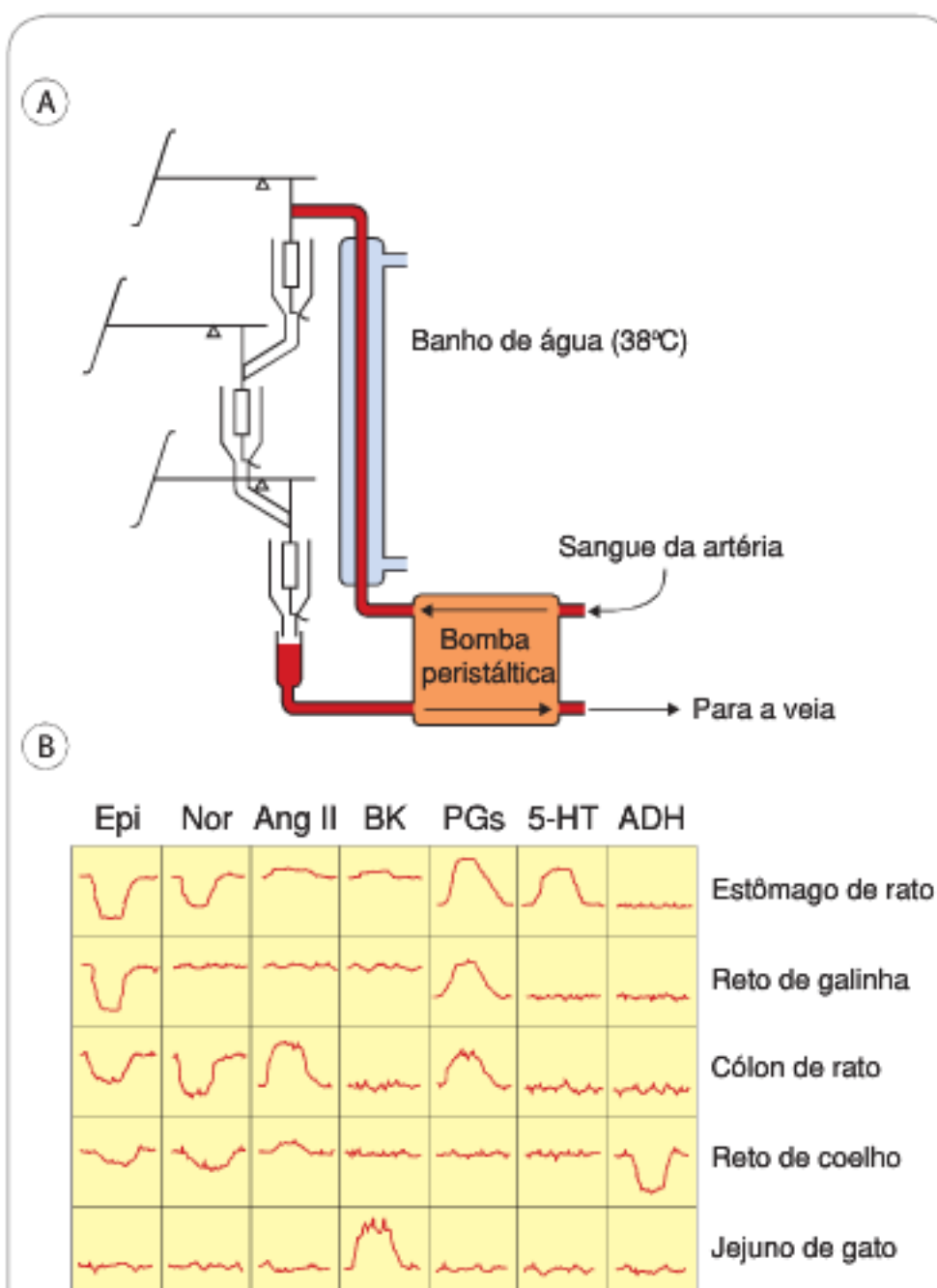


Fig. 7.2 Ensaio paralelo pela técnica de superfusão em cascata. O sangue é bombeado continuamente do animal de teste para uma sucessão de órgãos de teste, cujas respostas são medidas por um sistema transdutor simples. Ilustra-se a resposta desses órgãos a várias substâncias de teste (a 0,1-5 ng/ml). Cada substância ativa produz um padrão distinto de respostas, permitindo que materiais desconhecidos presentes no sangue sejam identificados e analisados. 5-HT, 5-hidroxitriptamina; ADH, hormônio antidiurético; Epi, epinefrina; Ang II, angiotensina II; BK, bradicinina; Nor, norepinefrina; PG, prostaglandina. (De Vane J R 1969 Br J Pharmacol 35:209-242.)

camundongo” e outras semelhantes, sobre as quais não havia consenso entre os laboratórios, contaminou a literatura.³ Mesmo que dois laboratórios não concordassem — porque seus pombos eram diferentes — quanto à atividade em unidades pombo da mesma amostra de uma substância ativa, eles podiam, entretanto, ser capazes de concordar que a preparação X é, digamos, 3,5 vezes mais ativa do que a preparação padrão Y no teste do pombo. Portanto, os ensaios biológicos são projetados para medir a *potência relativa* de duas preparações, geralmente uma padrão e outra desconhecida. A manutenção de preparações estáveis de diferentes hormônios, antissépticos e outros materiais biológicos, como padrões de referência nos Estados Unidos é função do UK National Board for Biological Standards Control.

PLANEJAMENTO DE ENSAIOS BIOLÓGICOS

▼ Dado o objetivo de comparar a atividade de duas preparações, uma padrão (P) e uma desconhecida (D) em uma preparação em

³Exemplos mais pitorescos de unidades absolutas do tipo que fariam Burn franzir as sobrancelhas são o PHI e a mHelen. A PHI, citada por Colquhoun (1971), significa *purity in heart index* (“índice de pureza de coração”), que mede a habilidade de uma virgem de coração puro para transformar, em condições apropriadas, um bode em um jovem de extrema beleza. Já mHelen é uma unidade de beleza; 1 mHelen seria suficiente para lançar um navio ao mar.

Ensaio biológico

- Ensaio biológico é a determinação da potência de um fármaco ou mediador desconhecido a partir da magnitude do efeito biológico que ele produz.
- O ensaio biológico normalmente envolve a comparação entre uma preparação desconhecida e uma padrão. Estimativas que não são baseadas na comparação com padrões geralmente não são confiáveis, e variam de um laboratório para outro.
- As comparações são mais bem realizadas com base em curvas dose-resposta, que permitem estimativas das concentrações equieficazes do desconhecido e do padrão, para serem usadas como base para a comparação de potência. Os ensaios em linha paralela seguem esse princípio.
- A resposta biológica pode ser *quantal* (a proporção de testes em que é produzido um efeito “tudo ou nada”) ou *gradual*. Em cada caso são usados procedimentos estatísticos diferentes.
- Diferentes métodos de medida são usados, de acordo com o nível de organização biológica em que o efeito do fármaco deve ser mensurado. Os métodos vão desde técnicas moleculares e químicas, estudos *in vitro* ou *in vivo* em animais e estudos clínicos em voluntários e pacientes, até a avaliação dos efeitos em nível socioeconômico.

particular, o ensaio biológico deve fornecer uma estimativa da dose ou concentração de D que produza o mesmo efeito biológico de uma dose ou concentração conhecida de P. Como mostra a Figura 7.3, desde que as curvas log dose-efeito para P e D sejam paralelas, a razão, *M*, das doses equieficazes não dependerá da magnitude de resposta escolhida. Assim, *M* fornece uma estimativa da razão de potência entre as duas preparações. Uma comparação da magnitude dos efeitos produzidos por doses iguais de P e D não fornece uma estimativa de *M* (Fig. 7.3). O principal problema com todos os tipos de ensaios biológicos é a variação biológica, e o planejamento do ensaio tem como objetivos:

- minimizar a variação
- evitar erros sistemáticos resultantes da variação
- estimar os limites de erro dos resultados obtidos.

Comumente, as comparações são baseadas em análises de *curvas dose-resposta*, a partir das quais as doses equivalentes de P e D são calculadas. O uso da escala logarítmica da dose significa que as curvas para P e D normalmente serão paralelas, e a razão da potência (*M*) é calculada a partir da distância horizontal entre as duas curvas (Fig. 7.3). Ensaios desse tipo são conhecidos como ensaios de *linhas paralelas*, cujo formato mínimo é o ensaio 2 + 2, no qual são usadas duas doses da substância padrão (*P*₁ e *P*₂) e duas da desconhecida (*D*₁ e *D*₂). As doses são escolhidas para dar respostas que caiam na parte linear da curva log dose-resposta, sendo administradas repetidamente, de forma aleatória, fornecendo uma medida inerente da variabilidade do sistema de teste que pode ser usada, através de uma análise estatística simples, para estimar os limites de confiança do resultado final.

Problemas surgem se as duas curvas log dose-resposta não são paralelas, por exemplo, se o ensaio for usado para comparar dois fármacos cujo mecanismo de ação não é o mesmo, ou se um é um agonista parcial (Cap. 2). Nesse caso, não é possível definir as potências relativas de P e D em termos de uma razão simples, e o pesquisador deve, então, encarar o fato de que a comparação exige medidas de mais de uma única dimensão de potência. Um exemplo desse tipo de dificuldade ocorre quando diuréticos (Cap. 28) são comparados. Alguns diuréticos (“de baixo teto”) só são capazes de produzir um pequeno efeito diurético, independentemente da dose; outros (“de alto teto”) podem produzir uma diurese muito intensa (descrita como “torrencial” por autores dotados de vívida imaginação). Uma comparação de dois fármacos

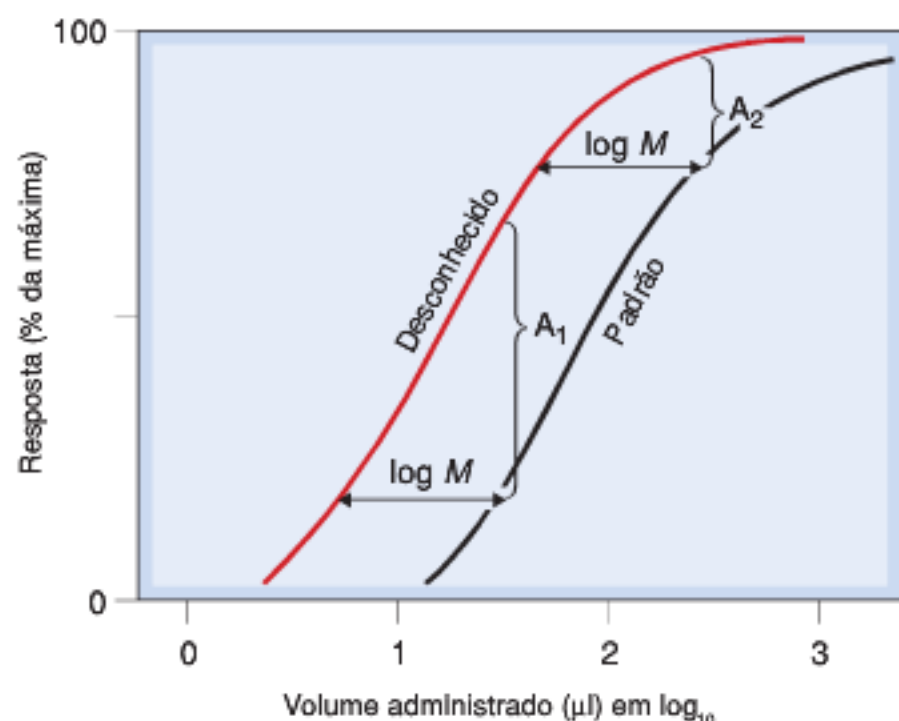


Fig. 7.3 Ensaio biológico comparando a potência de uma substância desconhecida e um padrão. Repare que a comparação da magnitude das respostas produzidas pela mesma dose (i. e., volume) do padrão e do desconhecido não fornece uma estimativa quantitativa de sua potência relativa. (As diferenças A_1 e A_2 dependem da dose escolhida). A comparação das doses equieficazes das substâncias padrão e desconhecida dá uma medida válida de suas potências relativas. Como as linhas são paralelas, a magnitude do efeito escolhido para a comparação não é importante; ou seja, o $\log M$ é o mesmo em todos os pontos das curvas.

cos desse tipo exige não apenas a determinação das doses necessárias para produzir um efeito diurético semelhante de baixa potência, mas também que sejam medidas as alturas relativas dos tetos.

A Figura 7.4 mostra um exemplo simples de experimento para comparar dois fármacos analgésicos, morfina e codeína (Cap. 41), em humanos, baseado em um esquema 2 + 2 modificado. Cada uma das quatro doses foi dada em ocasiões diferentes para cada um dos quatro indivíduos, em ordem aleatória, sendo que nem o paciente nem o observador estavam cientes da dose administrada. O alívio subjetivo da dor foi avaliado por um observador treinado e os resultados demonstraram que a morfina é 13 vezes mais potente do que a codeína. É claro que isso não prova sua superioridade, mas mostra apenas que é preciso uma dose menor para produzir o mesmo efeito. Entretanto, tal determinação é um passo preliminar essencial para avaliar os méritos terapêuticos relativos dos dois fármacos, pois, qualquer comparação de outros fatores, como efeitos colaterais, duração de ação, tolerância ou dependência, precisa ser feita com base em doses analgésicas equivalentes.

MODELOS ANIMAIS DE DOENÇAS

Existem muitos exemplos em que modelos intuitivos simples preveem, com uma boa precisão, a eficácia terapêutica em seres humanos. Quando furões (*ferrets*) são postos em gaiolas que balançam, eles vomitam, e fármacos que previnem essa reação também aliviam a cinetose e outros tipos de náusea em humanos. Substâncias químicas irritantes injetadas em patas de ratos tornam-nas edemaciadas e doloridas; esse teste prevê bastante bem a eficácia de fármacos para alívio sintomático de condições inflamatórias, tais como a artrite reumatoide, em seres humanos. Como mencionado em outra parte deste livro, estão disponíveis modelos animais para muitas doenças importantes, como epilepsia, diabetes, hipertensão e úlcera gástrica, com base no conhecimento da fisiologia da afecção. Esses modelos têm sido utilizados com sucesso para produzir novos fármacos, mesmo que sua

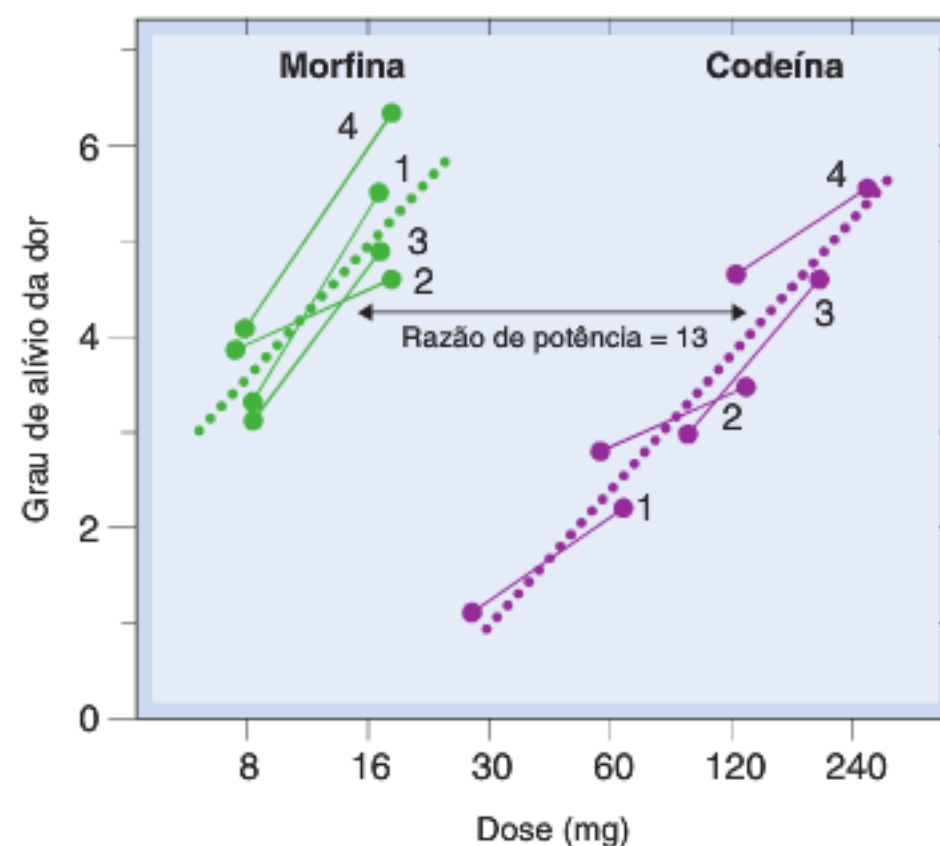


Fig. 7.4 Ensaio de morfina e codeína como analgésicos em seres humanos. Cada um dos quatro pacientes (numerados de 1 a 4) recebeu, em ocasiões sucessivas e em ordem aleatória, quatro tratamentos diferentes (morfina em doses alta e baixa, e codeína em doses alta e baixa) por injeção intramuscular, tendo sido calculado o grau de analgesia subjetiva para cada um. As retas de regressão calculadas forneceram uma estimativa da razão de potências de 13 para os dois fármacos. (Conforme Houde R W et al. 1965 In: *Analgesics*. Academic Press, New York.)

capacidade de prever a eficácia terapêutica esteja longe de ser perfeita.⁴

Idealmente, um modelo animal ideal deveria ser semelhante à doença humana nos seguintes aspectos:

1. fenótipo fisiopatológico semelhante (*validade de apresentação*)
2. causas similares (*validade de construção*)
3. resposta semelhante ao tratamento (*validade preditiva*).

Na prática, existem muitas dificuldades, e as deficiências dos modelos animais são um dos principais obstáculos no caminho entre a ciência médica básica e os aperfeiçoamentos terapêuticos. As dificuldades incluem o seguinte:

- Muitas doenças, especialmente as psiquiátricas, são definidas por fenômenos em seres humanos que são difíceis ou impossíveis de serem observados em animais. Até onde sabemos, a mania ou as ilusões paranoicas não possuem equivalentes em ratos e nem podemos reconhecer nesses animais algo semelhante à enxaqueca ou ao comportamento suicida. A semelhança fisiopatológica também não se aplica a condições como depressão ou ansiedade, que não possuem uma patologia cerebral definida.
- A "causa" de muitas doenças humanas é complexa ou desconhecida. Para muitas doenças degenerativas (p. ex., doença de Alzheimer, osteoartrite e doença de Parkinson), precisamos de modelos para os fatores a montante (causais), e não para as manifestações a jusante

⁴Há muitos exemplos de fármacos que se mostram altamente eficazes em animais experimentais (p. ex., na redução do dano cerebral após acidente isquêmico), mas ineficazes em seres humanos (vítimas de derrame). Nessa mesma linha, um trabalho recente sobre antagonistas da substância P (Cap. 19) mostrou que eles são muito eficazes em testes animais de analgesia, mas se mostraram inativos em seres humanos. Nunca saberemos quantos erros na direção oposta poderiam ter ocorrido, pois tais fármacos não terão sido testados na espécie humana.

Modelos animais



- Modelos animais de doenças são importantes para a descoberta de novos agentes terapêuticos. Esses modelos geralmente reproduzem, com imperfeições, apenas determinados aspectos de doenças humanas. Modelos de doenças psiquiátricas são particularmente problemáticos.
- Animais transgênicos (geralmente camundongos) são produzidos por indução de mutações nas células germinativas que permitem que novos genes sejam introduzidos (*knock-ins*), ou que os genes existentes sejam inativados (*knockouts*) ou mutados nos animais de uma colônia de criação.
- Animais transgênicos são amplamente utilizados para desenvolver modelos de doença para testar fármacos. Muitos desses modelos estão disponíveis atualmente.
- A mutação induzida opera durante o desenvolvimento e por todo o tempo da vida do animal, podendo ser letal. Uma nova técnica de mutagênese condicional permite que o gene anormal seja “ligado” ou “desligado” em época determinada.

(sintomáticas) da doença, apesar de essas últimas serem a base da maioria dos modelos fisiológicos simples usados até o presente. O modelo de dor inflamatória mencionado anteriormente não é válido para o caso de artrite reumatoide, a qual é uma doença autoimune.

- Dependendo da resposta ao tratamento como um teste de validade apresenta o risco de perdermos fármacos que atuam através de mecanismos novos, pois o modelo é selecionado com base na sua capacidade de resposta a fármacos conhecidos. Está claro que os antagonistas da dopamina são eficazes na esquizofrenia (Cap. 45), e muitos dos modelos usados são projetados para refletir a ação da dopamina no cérebro, e não outros mecanismos em potencial que precisam ser identificados para que a descoberta de fármacos evolua.

MODELOS ANIMAIS GENÉTICOS E TRANSGÊNICOS

Atualmente, as manipulações genéticas são usadas com crescente frequência como complemento dos enfoques fisiológicos e farmacológicos convencionais em modelos de doença.

Através de criação seletiva, é possível obter linhagens puras de animais com características muito semelhantes a determinadas doenças humanas. Os modelos genéticos desse tipo incluem ratos espontaneamente hipertensos, camundongos geneticamente obesos, cães e camundongos com tendência à epilepsia, ratos com secreção deficiente de vasopressina e muitos outros exemplos. Na maioria dos casos, os genes responsáveis não foram identificados.

▼ O camundongo obeso, que surgiu de uma mutação espontânea em uma instalação de criação de camundongos, é um dos modelos mais amplamente utilizados para o estudo da obesidade e diabetes do tipo 2 (Cap. 30). O fenótipo é o resultado da inativação do gene da *leptina*, e mostra uma boa validação inicial (bom consumo de alimentos, obesidade bruta, regulação da glicose sanguínea prejudicada, complicações vasculares — semelhantes às características da obesidade em humanos) e boa validação preditiva (respondendo à intervenção farmacológica de maneira semelhante aos humanos), porém apresenta deficiência quanto à validação construtiva, uma vez que os humanos obesos não são deficientes em leptina.

A manipulação genética deliberada da linhagem germinativa está sendo cada vez mais frequentemente utilizada para gerar *animais transgênicos* (Rudolph & Moehler, 1999; Offermanns & Hein, 2004) como forma de replicar doenças humanas, produzindo, assim, modelos animais que, segundo se espera, sejam mais eficazes para prever os efeitos terapêuticos de fármacos em seres humanos. Essa versátil tecnologia, relatada inicialmente em 1980, pode ser usada de diversas maneiras, como, por exemplo:

- desativação de genes individuais ou indução de mutações para formas patológicas
- introdução de novos genes (p. ex., humanos)
- aumento da expressão de genes por inserção de cópias adicionais
- permitir que a expressão genética possa ser controlada pelo pesquisador.⁵

Atualmente, a maior parte da tecnologia transgênica é utilizada em camundongos, porém com muito mais dificuldade em outros mamíferos. É crescente o uso de outros vertebrados (p. ex., *zebrafish*) e invertebrados (*Drosophila*, *Caenorhabditis elegans*) com propósito de *screening* farmacológico.

Exemplos de tais modelos incluem camundongos transgênicos que superexpressam formas mutadas da *proteína precursora de amiloide* ou *pressenilinas*, que são importantes na patogenia da doença de Alzheimer (Cap. 39). Ao completar alguns meses de vida, esses camundongos desenvolvem lesões patológicas e alterações cognitivas semelhantes às da doença de Alzheimer, fornecendo modelos muito úteis em que novas terapias podem ser testadas. Foi desenvolvido o modelo de outra condição neurodegenerativa, a doença de Parkinson (Cap. 39), em camundongos transgênicos que superexpressam a *sinucleína*, uma proteína encontrada nas inclusões cerebrais características da doença. Camundongos transgênicos com mutações nos genes supressores de tumores e oncogenes (Cap. 5) são amplamente utilizados como modelos de tumores malignos humanos. Camundongos em que o gene para um determinado subtipo de receptor de adenosina foi desativado apresentam um comportamento distinto e anormalidades cardiovasculares, como aumento de agressividade, redução da resposta a estímulos nocivos e aumento da pressão arterial. Esses achados serviram para identificar o papel fisiológico desse receptor, cuja função até então era desconhecida, e para sugerir novos caminhos para o desenvolvimento de agonistas ou antagonistas desses receptores para uso terapêutico (p. ex., para reduzir a agressividade ou tratar a hipertensão). Entretanto, camundongos transgênicos podem induzir a erros com relação à doença humana. Por exemplo, quando os defeitos genéticos responsáveis pela fibrose cística (doença que afeta principalmente o pulmão humano) são reproduzidos em camundongos, o resultado é uma doença que afeta principalmente o intestino desses animais.

ESTUDOS FARMACOLÓGICOS EM HUMANOS

Os estudos envolvendo indivíduos humanos variam desde investigações experimentais de farmacodinâmica ou farmaco-

⁵Com a tecnologia transgênica convencional, a anormalidade genética se expressa durante o desenvolvimento, ocasionalmente demonstrando ser letal ou causando anormalidades significativas do desenvolvimento. Atualmente é possível promover alterações *transgênicas condicionais* (Ristevski, 2005), o que permite que a mutação permaneça dormente até que seja desencadeada pela administração de um promotor químico (p. ex., a *doxiciclina*, um análogo da oxitetraciclina, no sistema condicional mais usado, o *Cre-Lox*). Essa estratégia evita as complicações dos defeitos do desenvolvimento e adaptações em longo prazo, permitindo a criação de modelos mais precisos de doenças de adultos.

cinética até ensaios clínicos formais. Métodos não invasivos para obtenção de dados, tais como as *imagens de ressonância magnética funcional* para avaliar o fluxo sanguíneo no cérebro (um substituto de atividade neuronal) e a *ultrassonografia* para a avaliação do desempenho cardíaco, aumentaram em muito a fronteira do que é possível. Os princípios científicos que regem os trabalhos experimentais em humanos com o objetivo de, por exemplo, confirmar quais mecanismos que funcionam em outras espécies podem também serem aplicados em humanos, ou tirar vantagem da capacidade de resposta muito maior de uma pessoa quando comparada com um rato, são os mesmos para os animais, porém os problemas éticos e de segurança são maiores, e os comitês de ética associados a todos os centros de pesquisa médica controlam firmemente o tipo de experimento que pode ser realizado, levando em consideração não somente os problemas éticos e de segurança, mas também a importância científica do estudo proposto. Na outra ponta do espectro da experimentação em humanos estão os *ensaios clínicos* formais, frequentemente envolvendo centenas de pacientes, visando responder questões específicas em relação à eficácia e à segurança de novos fármacos.

ENSAIOS CLÍNICOS

Os ensaios clínicos são uma forma de ensaio biológico importante e altamente especializado, com o objetivo específico de avaliar a eficácia terapêutica. A necessidade da utilização de pacientes que estão em tratamento para propósitos experimentais levanta considerações éticas sérias e impõe muitas restrições. Neste texto, discutiremos alguns dos princípios básicos envolvidos nos testes clínicos; o papel de tais estudos ao longo do desenvolvimento do fármaco é descrito no Capítulo 60.

Um ensaio clínico é um método para comparar objetivamente, através de estudo prospectivo, os resultados de dois ou mais procedimentos terapêuticos. Para fármacos novos, isso é feito durante a fase III do ensaio (Cap. 60). É importante acrescentar que, até cerca de 50 anos atrás, os métodos de tratamento eram escolhidos mais com base na impressão clínica e experiência pessoal do que em testes objetivos.⁶ Apesar de muitos fármacos, com eficácia inquestionável, permanecerem em uso sem nunca terem sido submetidos a um ensaio clínico controlado, atualmente qualquer novo fármaco precisa ser testado dessa maneira antes de ser licenciado para uso clínico geral.⁷

Por outro lado, o **digital** (Cap. 21) foi usado durante 200 anos no tratamento da insuficiência cardíaca antes que um estudo controlado demonstrasse que seu valor era muito limitado, exceto em um determinado tipo de paciente.

⁶Não exclusivamente, em 1753, James Lind fez um estudo controlado em 12 marinheiros, demonstrando que laranjas e limões protegiam contra o escorbuto. Entretanto, passaram-se 40 anos antes que a Marinha Britânica agisse segundo seu conselho, e outros 100 anos para que a Marinha dos Estados Unidos fizesse o mesmo.

⁷Em alguns lugares é moda argumentar que exigir evidência da eficácia terapêutica de procedimentos, na forma de estudos controlados, vai contra os dogmas da medicina "holística". Essa é uma visão fundamentalmente anticientífica, pois a ciência só avança gerando previsões a partir de hipóteses e submetendo essas previsões a testes experimentais. Procedimentos da medicina "alternativa", como a homeopatia, aromaterapia, acupuntura ou "desintoxicação", foram raramente testados, e, quando foram, geralmente não apresentam eficácia. O movimento da medicina baseada em evidências apoia o método científico (Sackett *et al.*, 1996), que determina critérios rígidos para avaliar a eficácia terapêutica com base em estudos clínicos controlados e aleatórios e encoraja o ceticismo contra doutrinas terapêuticas cuja eficácia não tenha sido demonstrada.

Friedman *et al.* (1996) fazem um ótimo relato dos princípios e organização dos ensaios clínicos. Um ensaio clínico compara a resposta de um grupo de pacientes recebendo um novo tratamento (A) com um grupo-controle sob um tratamento "padrão" (B) existente. O tratamento A pode ser um fármaco novo, uma nova combinação de fármacos existentes ou qualquer outro tipo de intervenção terapêutica, como uma cirurgia, dieta, fisioterapia etc. O padrão com o qual o tratamento é comparado (tratamento B) pode ser um fármaco usado atualmente, placebo (se não houver tratamento eficaz disponível) ou mesmo nenhum tratamento.

O uso de controles é crucial nos estudos clínicos. Afirmações de eficácia baseadas em relatórios em que, por exemplo, 16 de 20 pacientes que receberam o fármaco X melhoraram em um prazo de 2 semanas, não têm valor sem sabermos como teriam se saído 20 pacientes que não receberam nenhum tratamento ou receberam um tratamento diferente. Geralmente, os controles são compostos de um grupo separado de pacientes, mas, às vezes, é possível fazer um estudo cruzado em que os mesmos pacientes mudam do grupo de teste para o grupo-controle ou vice-versa, e os resultados são comparados. A distribuição aleatória (randomização) é essencial para evitar que haja predisposição para um determinado resultado ao se incluir pacientes no grupo de teste ou controle. Assim, o *ensaio clínico controlado randomizado* é atualmente considerado uma ferramenta essencial para avaliar a eficácia terapêutica de novos fármacos.

Sempre existe a preocupação com a ética ao incluirmos pacientes ao acaso em um grupo-controle para determinado tratamento (ou para o não tratamento). Entretanto, o ensaio é feito porque muitos médicos têm dúvidas sobre a eficácia do tratamento. Todos concordam com o princípio do consentimento informado,⁸ pelo qual cada paciente deve receber informações sobre a natureza e os riscos do estudo e concordar em participar, sabendo que será aleatoriamente indicado para o grupo de teste ou de controle.

Diferentemente dos tipos de ensaios biológicos discutidos anteriormente, o ensaio clínico normalmente não fornece qualquer informação sobre a potência ou a forma da curva dose-resposta; simplesmente compara a resposta produzida por dois regimes terapêuticos estipulados. As *curvas de sobrevida* fornecem uma medida comumente utilizada. A Figura 7.5 mostra a taxa de sobrevida livre de doença em dois grupos de pacientes com câncer de mama tratados com a quimioterapia convencional com e sem a adição do **paclitaxel** (Cap. 55). A divergência entre as curvas mostra que o paclitaxel melhorou significativamente a resposta clínica. Questões adicionais podem ser apresentadas, como a prevalência e a gravidade dos efeitos colaterais ou se o tratamento funciona melhor ou pior em determinadas classes de pacientes, mas ao custo de uma maior complexidade e um número maior de pacientes; a estrutura da maioria dos ensaios é a mais simples possível. O pesquisador deve decidir previamente a dose e a frequência da administração, e o ensaio irá revelar apenas se o regime escolhido é melhor ou pior do que o tratamento-controle. Ele não dirá se a resposta melhoraria aumentando-se ou diminuindo-se a dose; seria necessário outro ensaio para responder a essa questão. A questão básica do ensaio clínico é mais

⁸Até mesmo isso pode ser motivo de controvérsia, pois pacientes inconscientes, com demência ou doenças mentais são incapazes de dar tal consentimento. Mesmo assim, ninguém impediria a realização de ensaios que poderiam oferecer melhores tratamentos a esses pacientes. Ensaios clínicos com crianças são particularmente problemáticos, mas são necessários se formos colocar o tratamento de doenças da infância na mesma base de evidências considerada apropriada para os adultos. Existem muitos exemplos em que a experiência mostrou que as crianças respondem de maneira diversa da dos adultos. Atualmente, existe uma crescente pressão sobre as indústrias farmacêuticas para que façam ensaios com crianças, a despeito da sua dificuldade. A mesma preocupação se aplica a ensaios com pacientes idosos.

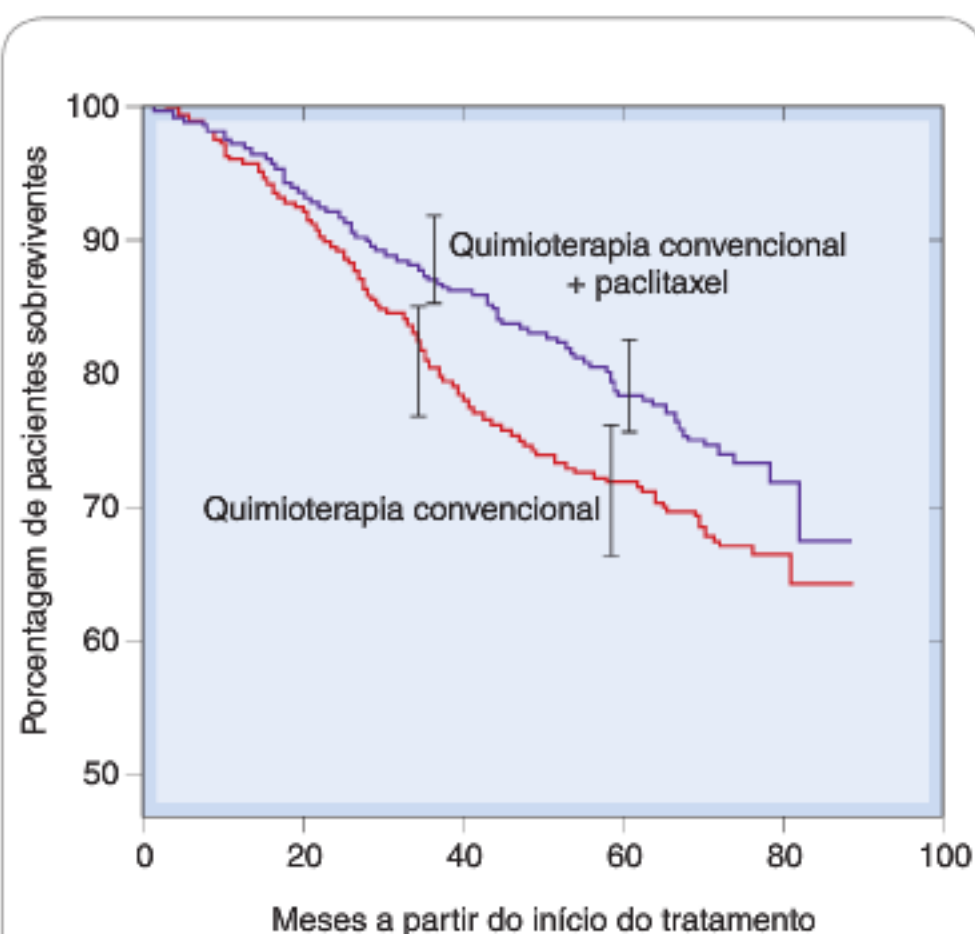


Fig. 7.5 Curvas de sobrevida livre da doença durante 8 anos de um grupo de pacientes com câncer de mama tratados somente com quimioterapia convencional (629 pacientes), ou com a adição do paclitaxel (613 pacientes), mostrando uma melhora altamente significativa ($P = 0,006$) pelo tratamento com o paclitaxel. As barras de erros representam intervalos com 95% de confiança. (Redesenhado de Martin et al. 2008 J Natl Cancer Inst 100:805-814.)

simples do que a tratada pela maioria dos ensaios biológicos. Entretanto, a organização dos ensaios clínicos, com a dificuldade para evitar a tendenciosidade, é incomparavelmente mais complicada, demorada e cara do que qualquer ensaio biológico laboratorial.

EVITANDO TENDENCIOSIDADES

Existem duas estratégias principais que visam a minimizar a tendenciosidade nos ensaios clínicos. São elas:

1. distribuição ao acaso (randomização)
2. a técnica do duplo-cego.

Se dois tratamentos, A e B, estão sendo comparados em uma série de pacientes selecionados, a forma mais simples de distribuição ao acaso é alocar cada paciente em A ou B por referência a uma série de números aleatórios. Uma dificuldade com a distribuição aleatória simples, especialmente se os grupos forem pequenos, é que os dois grupos não tenham uma boa equivalência em relação a características como idade, sexo ou gravidade da doença. A *distribuição randomizada estratificada* geralmente é usada para evitar esse problema. Assim, os indivíduos podem ser divididos em faixas etárias e é feita a alocação aleatória para A ou B dentro de cada categoria. É possível tratar duas ou mais características da população em estudo dessa maneira, mas o número de categorias pode aumentar rapidamente, e o processo fica prejudicado se o número de indivíduos em cada grupo for muito pequeno. Além de evitar erros resultantes do desequilíbrio entre os grupos, a estratificação também pode permitir conclusões mais sofisticadas. Por exemplo, B pode mostrar-se melhor do que A em um determinado grupo de pacientes, mesmo que na avaliação geral ele não seja melhor.

A técnica do duplo-cego, na qual nem o indivíduo nem o pesquisador sabem qual tratamento está sendo administrado, é usada para minimizar a tendenciosidade subjetiva. Já foi

demonstrado inúmeras vezes que, com a melhor das intenções, pacientes e pesquisadores contribuem para a ocorrência de tendenciosidade se souberem quem está recebendo determinado tratamento. Por isso, a técnica do duplo-cego é uma proteção importante, embora nem sempre seja possível utilizá-la. Uma dieta ou uma cirurgia, por exemplo, raramente pode ser disfarçada, e, até mesmo com fármacos, os efeitos podem revelar aos pacientes o que estão tomando e predisporlos a fazer relatos influenciados por esse conhecimento.⁹ Em geral, entretanto, o uso do procedimento duplo-cego, com as devidas precauções para disfarçar pistas, tais como o gosto ou a aparência dos dois fármacos, é um princípio importante.¹⁰

TAMANHO DA AMOSTRA

Considerações éticas e financeiras determinam que o ensaio envolva o número mínimo necessário de indivíduos, e muito raciocínio estatístico tem sido dedicado para decidir quantos pacientes são necessários para produzir um resultado útil. Os resultados de um ensaio não podem ser, por sua natureza, absolutamente conclusivos. Isso porque são baseados em uma amostra de pacientes, e sempre há a possibilidade de que a amostra não seja típica da população da qual se originou. Dois tipos de conclusões errôneas são possíveis, chamadas de *erros do tipo I* e do *tipo II*. Um erro do tipo I ocorre quando se encontra uma diferença entre A e B quando ela, na realidade, não existe (falso-positivo). Um erro do tipo II ocorre quando não se acha qualquer diferença entre A e B, apesar de serem de fato diferentes (falso-negativo). Um fator essencial que determina o tamanho da amostra necessária é o grau de certeza que o pesquisador quer para evitar um desses tipos de erro. A probabilidade de cometer um erro do tipo I é expressa como a *significância* do resultado. Afirmar que A e B são diferentes a um nível de significância de 0,05 significa que a probabilidade de obter um resultado falso-positivo (i. e., incorrer em um erro do tipo I) é menor do que 1 em 20. Para a maioria dos propósitos, esse nível de significância é considerado aceitável como base para tirar conclusões.

A probabilidade de se evitar um erro do tipo II (i. e., não detectar uma diferença real entre A e B) é chamada de *potência* do estudo. Tendemos a ser mais tolerantes com os erros do tipo II, e os estudos geralmente são projetados com uma potência de 0,8-0,9. É preciso um número maior de pacientes para aumentar a significância e a potência de um ensaio. O segundo fator que determina o tamanho da amostra é a magnitude da diferença entre A e B que é considerada clinicamente significativa. Por exemplo, para detectar que um tratamento reduz a mortalidade de uma determinada condição em pelo menos 10 pontos percentuais, digamos de 50% (no grupo-controle) para 40% (no grupo tratado), seriam necessários 850 indivíduos se quiséssemos um nível de significância de 0,05 e uma potência de 0,9. Se estivéssemos satisfeitos em revelar somente uma redução de 20 pontos percentuais (e provavelmente deixar de detectar uma redução de 10 pontos), seriam necessários apenas 210 pacientes. Nesse exemplo,

⁹Não é fácil distinguir uma resposta farmacológica verdadeira de um efeito clínico benéfico, sabendo-se (com base nos efeitos farmacológicos produzidos pela substância) que é o fármaco ativo que está sendo administrado, e não devemos esperar que um simples ensaio clínico resolva um problema semântico tão sutil.

¹⁰A manutenção do "cego" pode ser problemática. Em uma tentativa de determinar se a **melatonina** era eficaz para a eliminação do *jet lag*, um farmacologista selecionou um grupo de companheiros farmacologistas que estavam indo a um congresso na Austrália, fornecendo-lhes cápsulas de melatonina ou placebo sem identificação, com um questionário sobre *jet lag* a ser preenchido quando chegassem. Muitos (inclusive um dos autores), com os recursos analíticos à mão, abriram as cápsulas e as jogaram no lixo caso contivessem placebo. Os farmacologistas são apenas humanos.

deixar de detectar uma redução real de 10 pontos percentuais na mortalidade poderia resultar no abandono de um tratamento que salvaria 100 vidas para cada 1.000 pacientes tratados — um erro extremamente sério do ponto de vista da sociedade. Esse exemplo simples enfatiza a necessidade de avaliar os benefícios clínicos (que geralmente são difíceis de quantificar) em paralelo com as considerações estatísticas (que são friamente objetivas) no planejamento dos ensaios.

▼ Um ensaio pode apresentar um resultado significativo antes que atinja o número planejado de pacientes; por isso, é comum fazer análises no transcurso do ensaio (por um grupo independente, para que o grupo do ensaio não tenha conhecimento dos resultados). Se essa análise fornecer um resultado conclusivo ou se mostrar que a continuação não fornecerá um resultado conclusivo, o ensaio poderá ser encerrado, reduzindo o número de pacientes testados. Em um ensaio de grande escala (Beta-blocker Heart Attack Trial Research Group, 1982) sobre o valor do tratamento em longo prazo com **propranolol**, um β -bloqueador adrenérgico (Cap. 14), após crises cardíacas, os resultados intermediários mostraram uma redução significativa na mortalidade, o que levou ao encerramento precoce do ensaio. Em ensaios sequenciais, os resultados são computados caso a caso (sendo cada caso pareado com um controle) e o ensaio é encerrado assim que se atinja um resultado (a um nível de significância predeterminado). Foram desenvolvidos diversos esquemas “híbridos” de ensaios, que têm a vantagem dos ensaios sequenciais no sentido de minimizar o número de pacientes necessários, mas não exigem o pareamento estrito de pacientes (Freidman *et al.*, 1996). Recentemente, a tendência é a realização de testes em larga escala, para permitir a comparação da utilização de diferentes protocolos de tratamento, em diferentes grupos de pacientes. Um exemplo é o ensaio ALLHAT de diferentes fármacos anti-hipertensivos e redutores de lipídeos para melhorar a resposta no caso de doença cardiovascular (Cap. 22). Essa corrida entre 1994 e 2002 custou 130 milhões de dólares americanos, e envolveu mais de 42.000 pacientes em 623 centros de tratamento, com um exército de coordenadores e administradores para mantê-lo funcionando. Uma das suas amplas conclusões foi que um fármaco mais barato e diurético caseiro utilizado havia mais de 50 anos era mais eficaz que fármacos anti-hipertensivos mais recentes e mais caros.¹¹

MENSURAÇÃO DOS RESULTADOS CLÍNICOS

A medida dos resultados clínicos pode ser uma tarefa complicada e tem se tornado cada vez mais complexa conforme aumenta a preocupação da sociedade com a avaliação da eficácia dos procedimentos terapêuticos em termos da melhora da qualidade de vida e benefícios sociais e econômicos, e não com efeitos clínicos objetivos, como a redução da pressão arterial, melhora da condutância das vias aéreas ou aumento da expectativa de vida. Foram propostas e testadas diversas escalas para avaliar a “qualidade de vida relacionada com a saúde” (Walley & Haycocks, 1997) e a tendência é combiná-las com medidas da expectativa de vida para chegar ao índice “anos de vida ajustados à qualidade” (QALYs) como uma medida geral de eficácia terapêutica, que, ao avaliar o benefício geral, tenta combinar tanto o tempo de sobrevida quanto o alívio do sofrimento.¹² No planejamento de ensaios clínicos, é

¹¹Embora sem muito impacto até o momento nos hábitos de prescrição, devido à força do *marketing* das indústrias farmacêuticas.

¹²Como se pode imaginar, a relação entre duração e qualidade de vida levanta discussões, a respeito das quais provavelmente muitos de nós se sentiriam desconfortáveis. Os economistas, porém, não se sentem assim. Eles abordam o problema levantando questões como: “Quantos anos de vida você estaria disposto a sacrificar para viver o resto da sua vida livre da deficiência que você está vivenciando no momento?” Ou, ainda de modo mais perturbador: “Se você pudesse apostar entre viver livre da sua deficiência pelo seu tempo normal de vida, ou (caso você perca a aposta) morrer imediatamente, quais probabilidades você aceitaria?” Imagine que seu médico lhe perguntasse isso. “Mas eu só queria algo para a minha dor de garganta”, você protesta timidamente.

necessário decidir antecipadamente qual sua finalidade e definir apropriadamente as mensurações dos resultados.

ENFOQUES BASEADOS EM FREQUÊNCIA E BAYESIANO

▼ O método convencional de análise de dados científicos (incluindo dados de ensaios clínicos) é conhecido como “frequentista”, tendo como base uma *hipótese de nulidade*, como, por exemplo, sob a forma: o tratamento A não é mais eficaz do que o tratamento B. A rejeição da hipótese significa que A é mais eficaz do que B. Suponha que um ensaio demonstre que, na média, os pacientes tratados com A vivam mais do que os pacientes tratados com B. A estatística frequentista convencional propõe a seguinte questão: *Se A não fosse mais eficaz do que B, qual a probabilidade (P) de se conseguirem os resultados obtidos nesse ensaio?* Em outras palavras, já que o tratamento A não é melhor do que o B, se repetíssemos o ensaio muitas vezes, com que frequência obteríamos resultados sugerindo que A é melhor? Se essa probabilidade for baixa (digamos, menor do que 0,05), rejeitamos a hipótese de nulidade e concluímos que A é provavelmente melhor. Se P fosse maior, os resultados poderiam se obtidos facilmente sem que houvesse uma verdadeira diferença entre A e B, e não poderíamos rejeitar a hipótese de nulidade.

Se não tivermos, *a priori*, qualquer razão para acharmos que A será melhor do que B, o método frequentista é perfeitamente apropriado, sendo geralmente o princípio no qual os ensaios de fármacos desconhecidos se baseia. Mas, na vida real, geralmente existem boas razões, com base em estudos anteriores ou experiência clínica, para acreditar que A é realmente melhor do que B. O *enfoque bayesiano* permite que se leve isso em consideração, formal e explicitamente, definindo uma *probabilidade a priori* para o efeito de A. Os dados do novo ensaio, que pode ser menor do que um ensaio convencional, são, então, estatisticamente sobrepostos à curva de probabilidade prévia, produzindo uma curva de *probabilidade a posteriori*, que representa, na realidade, uma atualização da probabilidade prévia considerando os novos dados. O método bayesiano é controverso, pois depende de expressar-se a pressuposição (frequentemente subjetiva) em termos matemáticos explícitos, e sua análise estatística é complexa. No entanto, pode-se argumentar que ignorar o conhecimento e experiência prévios ao interpretar novos dados não é justificável e nem mesmo ético, e, conseqüentemente, o enfoque bayesiano começa a ser aceito.

Para uma explanação dos princípios que fundamentam o método bayesiano, cuja aplicação em ensaios clínicos vem crescendo, veja Spiegelhalter *et al.* (1999) e Lilford & Braunholtz (2000).

PLACEBOS

▼ O placebo é um medicamento simulado, que não contém qualquer princípio ativo (ou, alternativamente, uma simulação de procedimento cirúrgico, dieta ou outro tipo de intervenção terapêutica), que o paciente acredita ser (ou poderia ser, no contexto de um ensaio com controle) verdadeiro. Acredita-se que a “resposta ao placebo” tem um forte efeito terapêutico,¹³ produzindo um efeito benéfico significativo em cerca de um terço dos pacientes. Enquanto muitos ensaios clínicos incluem um grupo-placebo que apresenta melhoras, apenas uma pequena minoria comparou esse grupo diretamente com controles não tratados. Um levantamento recente sobre os resultados dessas pesquisas (Hróbjartsson & Grøtsche, 2001) mostrou que o efeito placebo era geralmente insignificante, exceto no caso do alívio da dor, em que era pequeno, mas significativo. Eles concluíram que a crença popular na força do efeito placebo está mal colocada e que provavelmente reflete, em parte, a tendência que muitos sintomas têm de melhorar espontaneamente e, de outra parte, os relatos tendenciosos dos pacientes que querem agradar seus médicos. O questionamento ético contra o uso de placebo como tratamento,

¹³Seu oposto, o *efeito nocebo*, descreve os efeitos adversos descritos com medicamentos inertes.

que tem sido objeto de muitas discussões, pode ser mais fraco do que se acreditava. Os riscos do tratamento com placebo não devem ser subestimados. O uso de medicamentos ativos pode ser retardado. O inevitável elemento de decepção pode minar a confiança que os pacientes têm na integridade dos médicos. Pode ser produzido um estado de “dependência terapêutica” em pessoas que não estão doentes, pois não existe uma maneira de determinar se o paciente ainda “precisa” do placebo.

METANÁLISE

▼ É possível, usando-se técnicas de estatística, combinar os dados obtidos em diversos ensaios (desde que cada um tenha obedecido a um protocolo aleatório) para obter potência e significância maiores. Esse procedimento, conhecido como metanálise ou análise de revisão, pode ser muito útil para se chegar a uma conclusão baseada em diversos ensaios publicados, alguns dos quais indicando uma superioridade do tratamento de teste sobre o controle, enquanto outros não chegaram a essa conclusão. Como procedimento objetivo, é certamente preferível ao processo do “escolha o que quiser” para formação de opinião adotada pela maioria das pessoas quando confrontada com dados contraditórios. Entretanto, ela tem diversas desvantagens (Naylor, 1997), sendo que a “tendenciosidade da publicação” é a principal delas, pois estudos negativos são geralmente considerados menos interessantes e, conseqüentemente, apresentam uma menor probabilidade de serem publicados do que as pesquisas positivas. A contagem dupla, que ocorre quando os mesmos dados são incorporados em mais de um ensaio, é outro problema.

A organização dos ensaios clínicos em grande escala, envolvendo centenas ou milhares de pacientes em diversos centros, é uma operação grande e cara, responsável por boa parte dos custos do desenvolvimento de novos fármacos, e erros podem acontecer com grande facilidade.

Um ensaio clínico inicial (Anturane Reinfarction Trial Research Group, 1978) envolveu 1.620 pacientes em 26 centros de pesquisa nos Estados Unidos e Canadá, com 98 pesquisadores colaboradores e uma lista formidável de comitês organizadores, incluindo dois comitês independentes de auditoria para verificar se o trabalho estava sendo feito conforme os rígidos protocolos estabelecidos. A conclusão foi de que o fármaco estudado (**sulfimpirazona**) reduzia em quase 50% a mortalidade por reinfarto do miocárdio no período de 8 meses após o primeiro evento e que poderia salvar muitas vidas. Entretanto, a Food and Drug Administration dos Estados Unidos recusou-se a conceder a licença para que esse fármaco fosse utilizado, pois considerou que o ensaio não era confiável e apresentava tendenciosidades em diversos aspectos. A análise independente que aquela organização fez dos dados mostrou que o efeito benéfico do fármaco era discreto e insignificante. Entretanto, outras análises e outros ensaios apoiaram a conclusão original, mas, até que isso acontecesse, a eficácia da aspirina nessa condição já havia sido consolidada, e assim o uso da sulfimpirazona nunca foi apoiado. Maiores experimentações são agora regularmente conduzidas, exemplificadas pelo ensaio ALLHAT mencionado anteriormente (p. 96).

BALANÇO DE RISCOS E BENEFÍCIOS

ÍNDICE TERAPÊUTICO

▼ O conceito de *índice terapêutico* tem como objetivo fornecer uma medida da margem de segurança de um fármaco, chamando a atenção para a relação entre as doses efetivas e tóxicas:

$$\text{Índice terapêutico} = \text{DL}_{50} / \text{DE}_{50}$$

onde DL_{50} é a dose que é letal em 50% da população e DE_{50} é a dose que é “eficaz” em 50%. Obviamente, isso só pode ser medido em animais, e não é um guia útil para a segurança de um medicamento em uso clínico por vários motivos:

- A DL_{50} não reflete a incidência de efeitos adversos no uso terapêutico.¹⁴

¹⁴Ironicamente, a talidomida — provavelmente o fármaco mais nocivo já comercializado — foi promovido especificamente baseando-se em seu excepcional índice terapêutico (i. e., matava ratos apenas quando administrado em doses extremamente altas).

Ensaio clínico



- Um ensaio clínico é um tipo especial de bioensaio feito para comparar a eficácia clínica de um novo fármaco ou procedimento com a de um fármaco ou procedimento conhecido (ou placebo).
- Geralmente seu objetivo é a comparação direta do desconhecido (A) com um padrão (B) em um só nível de dose. O resultado pode ser: “B melhor do que A”, “B pior do que A” ou “Nenhuma diferença detectada”. Compara-se a eficácia, e não a potência.
- Para evitar tendenciosidade, os ensaios clínicos devem ser:
 - *controlados* (comparação de A com B, e não um ensaio apenas com A)
 - *ao acaso* (os pacientes são divididos aleatoriamente entre A e B)
 - *duplo-cego* (nem o paciente nem o assistente sabem o que está sendo usado, A ou B).
- Podem ocorrer erros do tipo I (concluindo que A é melhor do que B quando a diferença se deve ao acaso) e erros do tipo II (concluindo que A não é melhor do que B porque não se detectou a real diferença); a probabilidade de que ocorra um desses erros diminui com o aumento do tamanho da amostra e o número de pontos.
- A análise intermediária dos dados, feita por um grupo independente, pode ser utilizada como base para encerrar o ensaio prematuramente, se os dados já forem conclusivos ou se for improvável a obtenção de um resultado confiável.
- Todos os experimentos feitos com seres humanos necessitam da aprovação de um comitê de ética independente.
- Os ensaios clínicos exigem planejamento e execução muito cuidadosos, sendo inevitavelmente caros.
- As medidas dos resultados clínicos podem ser:
 - medidas fisiológicas (p. ex., pressão sanguínea, testes de função hepática, função respiratória)
 - resultado a longo prazo (p. ex., sobrevida ou livre da recorrência)
 - avaliações subjetivas (p. ex., alívio da dor, humor)
 - medidas de “qualidade de vida” global
 - “anos de vida ajustados à qualidade” (QALYs), do inglês, *quality-adjusted life years* que combinam sobrevida com qualidade de vida.
- A metanálise é uma técnica estatística utilizada para juntar os dados de diversos ensaios independentes.

OUTRAS MEDIDAS DE RISCOS E BENEFÍCIOS

- ▼ Formas alternativas de quantificar os riscos e benefícios dos fármacos no uso clínico têm recebido muita atenção. Uma estratégia útil é estimar, com base em dados de ensaios clínicos, a proporção de pacientes do grupo de teste e do grupo-controle que apresentarão (a) um nível definido de benefício clínico (p.

ex., sobrevida maior do que 2 anos, alívio de dor a um nível predeterminado, uma determinada redução da perda cognitiva) e (b) um grau definido de efeitos adversos. Essas estimativas da proporção entre pacientes que exibem reações benéficas e aqueles com reações adversas podem ser expressas como o *número necessário para tratar* (NNT; ou seja, o número de pacientes que precisam ser tratados para que um apresente determinado efeito, benéfico ou adverso). Por exemplo, em um ensaio recente de alívio de dor por fármacos antidepressivos comparados com placebo, os resultados foram: para benefício (um nível determinado de alívio da dor), NNT = 3; para efeitos adversos leves, NNT = 3; para efeitos adversos importantes, NNT = 22. Assim, de 100 pacientes tratados com o fármaco, uma média de 33 apresentará alívio da dor, 33 terão efeitos adversos leves e quatro ou cinco terão efeitos adversos importantes, informação esta que é útil para orientar decisões terapêuticas. Uma vantagem desse tipo de análise é que ela pode levar em consideração a gravidade da doença ao quantificar o benefício. Assim, se o fármaco A diminui a mortalidade de uma doença geralmente fatal pela metade (reduzindo de 50% para 25%), o NNT para salvar uma vida é 4; se o fármaco B reduz a mortalidade de uma doença raramente fatal pela metade (reduzindo de 5% para 2,5%), o NNT para salvar uma vida é 40. Apesar de outras considerações, o fármaco A é considerado mais valioso do que o fármaco B, mesmo que ambos reduzam a mortalidade pela metade. Além

Determinação dos riscos e benefícios



- O *índice terapêutico* (dose letal para 50% da população dividida pela dose eficaz para 50%) é insatisfatório como medida de segurança de fármaco porque:
 - baseia-se nas informações de toxicidade em animais, que podem não refletir formas de toxicidade ou efeitos adversos importantes clinicamente
 - não leva em conta as reações tóxicas idiossincráticas.
- Medidas mais sofisticadas de análise risco-benefício para fármacos em uso clínico estão aparecendo, incluindo o princípio do *número necessário para tratar* (NNT).

disso, o médico deve entender que, para salvar uma vida com o fármaco B, 40 pacientes devem ser expostos a um risco de efeitos adversos, enquanto apenas quatro são expostos para cada vida salva pelo fármaco A.

REFERÊNCIAS E LEITURA ADICIONAL

Referências gerais

- Colquhoun, D., 1971. Lectures on biostatistics. Oxford University Press, Oxford. (*Livro-texto clássico*)
- Kirkwood, B.R., Sterne, J.A.C., 2003. Medical statistics, second ed. Blackwell, Malden. (*Livro introdutório e claro apresentando princípios e métodos estatísticos*)
- Lilford, R.J., Braunholtz, D., 2000. Who's afraid of Thomas Bayes? J. Epidemiol. Community Health 54, 731-739. (*Explica os princípios da análise bayesiana de um modo não matemático*)
- Walley, T., Haycocks, A., 1997. Pharmacoeconomics: basic concepts and terminology. Br. J. Clin. Pharmacol. 43, 343-348. (*Uma útil introdução aos princípios analíticos que estão se tornando cada vez mais importantes para aqueles que elaboram as regulamentações terapêuticas*)
- Yanagisawa, M., Kurihara, H., Kimura, S., et al., 1988. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. Nature 332, 411-415. (*Primeiro trabalho a descrever a endotelina – uma caracterização notavelmente completa de um novo e importante mediador*)

Modelos animais

- Offermanns, S., Hein, L. (Eds.), 2004. Transgenic models in pharmacology. Handb. Exp. Pharmacol. 159. (*Uma série de revisões abrangentes, descrevendo modelos de camundongos transgênicos utilizados para estudar diferentes mecanismos farmacológicos e estados de doenças*)
- Risteovski, S., 2005. Making better transgenic models: conditional, temporal, and spatial approaches. Mol. Biotechnol. 29, 153-164. (*Descrição de métodos para controlar a expressão transgênica*)
- Rudolph, U., Moehler, H., 1999. Genetically modified animals in pharmacological research: future trends. Eur. J. Pharmacol. 375, 327-337. (*Uma boa revisão da utilização de animais transgênicos em pesquisa farmacológica, inclusive do uso de modelos de doenças*)

Ensaio clínico

- Anturane Reinfarction Trial Research Group, 1978. Sulfapyrazone in the prevention of cardiac death after myocardial infarction. N. Engl. J. Med. 298, 289-295. (*Exemplo de um ensaio clínico em larga escala*)
- Beta-blocker Heart Attack Trial Research Group, 1982. A randomised trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. 1. Mortality results. JAMA 247, 1707-1714. (*Um ensaio concluído precocemente quando surgiram evidências claras de benefício*)
- Friedman, L.M., Furberg, C.D., DeMets, D.L., 1996. Fundamentals of clinical trials, third ed. Mosby, St Louis. (*Livro clássico*)
- Hróbjartsson, A., Gøtzsche, P.C., 2001. Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. N. Engl. J. Med. 344, 1594-1601. (*Importante avaliação de dados de ensaios clínicos, que mostra, em oposição à crença comum, que os placebos em geral não apresentam efeito significativo sobre o desfecho clínico, exceto – em pequeno grau – nos ensaios sobre o alívio da dor. Confirmado em uma extensa análise: J. Int. Med. 2004, 256, 91-100*)
- Naylor, C.D., 1997. Meta-analysis and the meta-epidemiology of clinical research. Br. Med. J. 315, 617-619. (*Cuidadosa revisão dos pontos fortes e fracos da metanálise*)
- Sackett, D.L., Rosenberg, W.M.C., Muir-Gray, J.A., et al., 1996. Evidence-based medicine: what it is and what it isn't. Br. Med. J. 312, 71-72. (*Registro ponderado do valor da medicina baseada em evidências – uma importante e recente tendência do pensamento médico*)
- Spiegelhalter, D.J., Myles, J.P., Jones, D.R., Abrams, K.R., 1999. An introduction to Bayesian methods in health technology assessment. Br. Med. J. 319, 508-512. (*Uma explicação breve e não matemática do método bayesiano para a análise de dados*)

Absorção e distribuição de fármacos

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Os processos físicos de difusão, passagem através de membranas, ligação a proteínas plasmáticas e partição entre o tecido adiposo e outros tecidos são a base da absorção e distribuição dos fármacos. Esses processos são descritos, seguidos de uma discussão mais específica do processo de absorção de fármacos e de problemas práticos relacionados com as vias de administração e da sua distribuição para os diferentes compartimentos do organismo. Em uma seção final consideramos brevemente os sistemas especiais de administração de fármacos, que foram desenvolvidos para levar esses fármacos de maneira eficiente e seletiva até seus sítios de ação.

INTRODUÇÃO

A disponibilização do fármaco é dividida em quatro estágios denominados "ADME":

- Absorção a partir do sítio de administração
- Distribuição pelo organismo
- Metabolização
- Eliminação.

A absorção e a distribuição são consideradas aqui, juntamente com as vias de administração. A metabolização e a eliminação são discutidas no Capítulo 9. Começaremos com a descrição dos processos físicos que fundamentam a disponibilidade dos fármacos.

PROCESSOS FÍSICOS ENVOLVIDOS NA TRANSLOCAÇÃO DAS MOLÉCULAS DO FÁRMACO

As moléculas do fármaco movem-se pelo organismo de duas maneiras:

- fluxo de massa (*i. e.*, na corrente sanguínea, fluido linfático ou cerebrospinal)
- difusão (*i. e.*, molécula a molécula, cobrindo distâncias curtas).

A natureza química de um fármaco não importa para sua transferência por fluxo de massa. O sistema cardiovascular proporciona um sistema rápido de distribuição a longa distância. Por outro lado, as características de difusão diferem muito entre os diversos fármacos. Em particular, a capacidade de atravessar barreiras hidrofóbicas é fortemente influenciada pela lipossolubilidade. A difusão aquosa faz parte do mecanismo geral de transporte dos fármacos, pois é esse processo que aproxima ou afasta as moléculas dos fármacos de barreiras não aquosas. A velocidade de difusão de uma substância depende principalmente de seu tamanho molecular, pois o coeficiente de difusão de moléculas pequenas é inversamente proporcional à raiz quadrada do peso molecular. Consequentemente, enquanto moléculas grandes se difundem mais lentamente do que as pequenas, a variação com o peso molecular é pouco significativa. Muitos fármacos

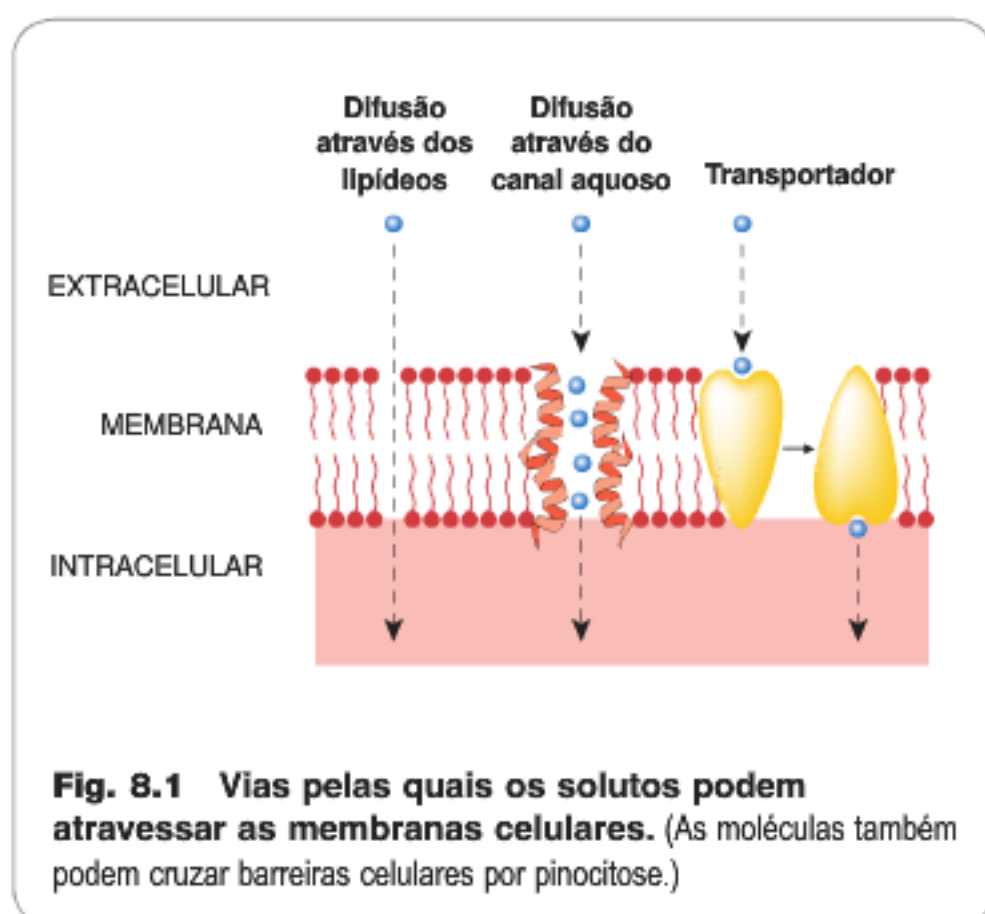
têm um peso molecular na faixa de 200-1.000 Da, e as variações na velocidade de difusão aquosa exercem apenas um pequeno efeito no comportamento farmacocinético global. Para a maioria dos propósitos, podemos considerar o organismo como uma série de compartimentos interligados, de conteúdo bastante homogeneizado, sendo a concentração do fármaco uniforme dentro de cada um deles. É o movimento entre os compartimentos, geralmente envolvendo a passagem por barreiras não aquosas, que determina onde e por quanto tempo um fármaco estará presente no organismo depois de administrado. O Capítulo 9 discute a análise do movimento de um fármaco com o auxílio de um modelo compartimental simples.

MOVIMENTO DAS MOLÉCULAS DE FÁRMACOS ATRAVÉS DAS BARREIRAS CELULARES

As membranas celulares formam as barreiras entre os compartimentos aquosos do organismo. Uma única camada de membrana separa os compartimentos intracelular e extracelular. Uma barreira epitelial, como a mucosa gastrointestinal ou o túbulo renal, consiste em uma camada de células estreitamente conectadas, de forma que as moléculas devem atravessar pelo menos duas membranas celulares (a interna e a externa) para passar de um lado para outro. O endotélio vascular é mais complicado e sua disposição anatômica e permeabilidade variam de um tecido para outro. As fendas entre as células endoteliais estão preenchidas com uma matriz proteica frouxa que atua como um filtro, retendo moléculas grandes e permitindo a passagem de moléculas menores. O limite do tamanho molecular não é exato: a água é transferida rapidamente, enquanto moléculas de 80.000-100.000 Da são transferidas muito lentamente. Em alguns órgãos, especialmente no sistema nervoso central (SNC) e na placenta, existem junções oclusivas entre as células, e o endotélio está envolto por uma camada impermeável de células periteliais (*pericitos*). Essas características impedem que moléculas potencialmente nocivas saiam do sangue para esses órgãos e têm consequências farmacológicas importantes para a distribuição de fármacos.¹

Em outros órgãos (p. ex., o fígado e o baço), o endotélio não é contínuo, permitindo livre passagem entre as células. No fígado, os hepatócitos formam a barreira entre os compartimentos intra e extravascular e assumem diversas funções das células endoteliais. As glândulas endócrinas possuem um endotélio fenestrado que facilita a transferência de hormônios e outras moléculas para a corrente sanguínea através de poros no endotélio. A *angiogênese* do endotélio fenestrado é controlada pelo específico fator de crescimento endotelial vascular derivado de glândula endócrina (EG-VEGF, do inglês, *endocrine gland-derived vascular endothelial growth factor*). As células endoteliais que revestem as vênulas pós-capilares

¹Isso é ilustrado pelas diferenças de raças e espécies. Por exemplo, cães da raça collie não possuem o gene de multirresistência a fármacos (*mdr1*, do inglês, *multidrug resistance gene*) e uma glicoproteína P, que são contribuições importantes para a barreira hematoencefálica, com consequências relevantes para a medicina veterinária, pois a *ivermectina* (um anti-helmíntico, Cap. 54) se torna gravemente neurotóxica nas várias raças com ascendência collie (Neff *et al.*, 2004).



possuem funções especializadas relacionadas com a migração de leucócitos e inflamação: a sofisticação da junção intercelular pode ser apreciada pelo fato de que a migração leucocitária pode ocorrer sem qualquer extravasamento detectável de água ou pequenos íons (Cap. 16).

As moléculas pequenas atravessam as membranas celulares de quatro maneiras principais (Fig. 8.1):

1. por difusão direta através dos lipídeos
2. por difusão através de poros aquosos formados por proteínas especiais (*aquaporinas*) que atravessam os lipídeos
3. combinando-se com um *transportador de soluto* (SLC, do inglês, *solute carrier*) ou outro transportador de membrana
4. por *pinocitose*.

Dessas vias, a difusão através de lipídeos e o transporte mediado por transportadores são particularmente importantes em relação aos mecanismos farmacocinéticos. A difusão através das aquaporinas (glicoproteínas da membrana que podem ser bloqueadas por reagentes mercuriais, como o sulfonato de *para*-cloromercurobenzeno) é provavelmente importante na transferência de gases, como o dióxido de carbono, mas os poros têm um diâmetro muito pequeno (cerca de 0,4 nm) para permitir a passagem da maioria das moléculas de fármacos (que geralmente excedem 1 nm de diâmetro). Consequentemente, a distribuição dos fármacos não é apreciavelmente anormal em pacientes com doenças genéticas que afetam as aquaporinas. A pinocitose envolve a invaginação de parte da membrana celular e a captação, dentro da célula, de uma pequena vesícula contendo constituintes extracelulares. O conteúdo da vesícula pode, então, ser liberado dentro da célula ou extruído no outro lado da mesma. Esse mecanismo parece ser importante para o transporte de algumas macromoléculas (p. ex., a *insulina*, que cruza a barreira hematoencefálica por esse processo), mas não para moléculas pequenas.

A seguir focalizaremos mais detalhadamente a difusão através da camada lipídica e o transporte mediado por transportadores.

DIFUSÃO LIPÍDICA

As moléculas apolares (nas quais os elétrons estão distribuídos uniformemente) dissolvem-se livremente na camada lipídica da membrana, difundindo-se prontamente através das membranas celulares. O número de moléculas que atravessam a membrana por unidade de área na unidade de tempo é determinado pelo *coeficiente de permeabilidade*, P , e

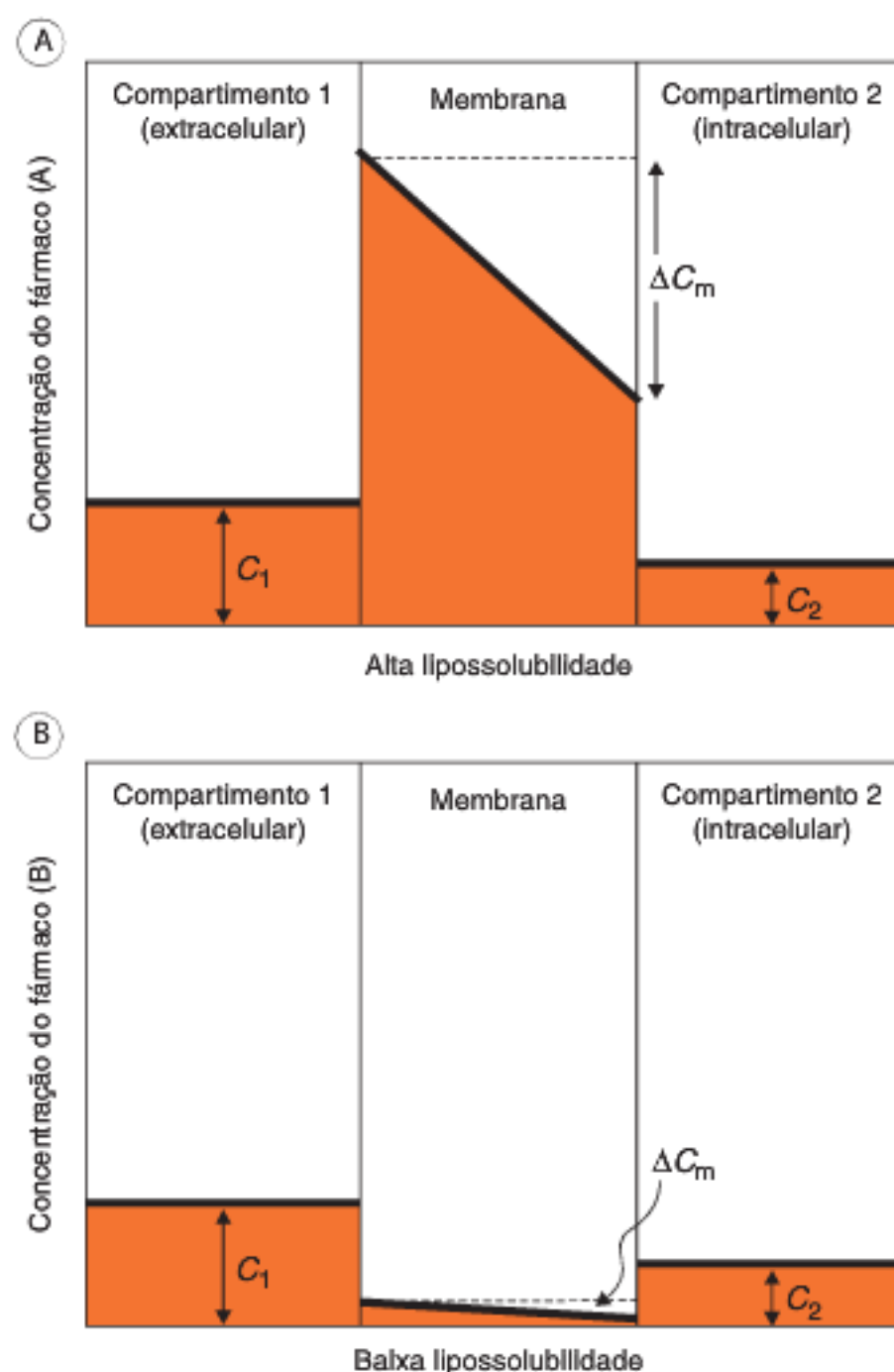


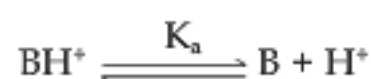
Fig. 8.2 A importância da lipossolubilidade na permeação de membranas. [A] e [B] As figuras mostram o perfil de concentração em uma membrana lipídica que separa dois compartimentos aquosos. Um fármaco lipossolúvel (A) está sujeito a um gradiente de concentração transmembrana (ΔC_m) muito maior do que um fármaco que não é lipossolúvel (B). Consequentemente, ele se difunde mais rapidamente, não obstante o gradiente de concentração aquoso ($C_1 - C_2$) ser o mesmo em ambos os casos.

pela diferença de concentração nos dois lados da membrana. As moléculas permeantes devem estar presentes em número suficiente na membrana e ser móveis dentro dela para que ocorra uma passagem rápida. Assim, dois fatores físico-químicos contribuem para P , quais sejam, a solubilidade na membrana (que pode ser expressa como o coeficiente de partição para a substância distribuída entre a fase da membrana e o ambiente aquoso) e a difusibilidade, que é a medida da mobilidade das moléculas na camada lipídica, sendo expressa como um coeficiente de difusão. O coeficiente de difusão varia muito pouco entre as diversas moléculas de fármacos e, por isso, a variável mais importante é o coeficiente de partição (Fig. 8.2). Consequentemente, existe uma estreita correlação entre a solubilidade lipídica e a permeabilidade da membrana celular às diversas substâncias. Por essa razão, a solubilidade lipídica é um dos determinantes mais importantes das características farmacocinéticas de um fármaco, permitindo prever diversas propriedades — como a taxa de absorção intestinal, a penetração no cérebro e outros tecidos e o grau de eliminação renal — a partir do conhecimento da sua lipossolubilidade.

pH e ionização

Um fator complicador importante em relação à permeação da membrana é o fato de que muitos fármacos são ácidos ou

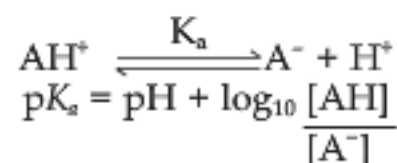
bases fracas, existindo, portanto, tanto na forma não ionizada quanto na ionizada; a razão entre as duas formas varia com o pH. Para uma base fraca, a reação de ionização é:



e a constante de dissociação pK_a é dada pela equação de Henderson-Hasselbalch:

$$pK_a = \text{pH} + \log_{10} \frac{[\text{BH}^+]}{[\text{B}]}$$

Para um ácido fraco:



Em ambos os casos, a espécie ionizada, BH^+ ou A^- , apresenta uma solubilidade lipídica muito baixa, sendo virtualmente incapaz de difundir-se através de membranas, exceto onde exista um mecanismo específico de transporte. A lipossolubilidade de uma espécie sem carga, B ou AH, depende da natureza química do fármaco; para muitos fármacos, a espécie sem carga é suficientemente lipossolúvel para permitir uma rápida difusão através da membrana, mas existem exceções (p. ex., antibióticos aminoglicosídeos; Cap. 50) em que mesmo a molécula sem carga é insuficientemente lipossolúvel, não apresentando difusão de monta. Em geral, isso se deve à presença de grupos ligantes de hidrogênio (como as hidroxilas do componente açúcar dos aminoglicosídeos) que fazem com que a molécula sem carga fique hidrofílica.

Partição pelo pH e aprisionamento iônico

A ionização afeta não apenas a velocidade com a qual os fármacos atravessam as membranas, mas também a distribuição de equilíbrio das moléculas dos fármacos entre compartimentos aquosos, se houver uma diferença de pH entre eles. A Figura 8.3 mostra como um ácido fraco (p. ex., a **aspirina**, pK_a de 3,5) e uma base fraca (p. ex., a **petidina**, pK_a de 8,6) estariam distribuídos, no equilíbrio, entre três compartimentos do organismo, quais sejam: o plasma (pH de 7,4), a urina alcalina (pH de 8) e o suco gástrico (pH de 3). Em cada compartimento, a razão entre as formas ionizada e não ionizada de um fármaco é determinada pelo seu pK_a e o pH do compartimento. Presume-se que a forma não ionizada possa atravessar a membrana e consequentemente atingir concentrações iguais em cada compartimento, e que a forma ionizada não consegue atravessá-la. O resultado é que, no equilíbrio, a concentração total (ionizada + não ionizada) do fármaco será diferente nos dois compartimentos, com um fármaco ácido sendo concentrado no compartimento com um pH alto ("aprisionamento iônico") e vice-versa. Os gradientes de concentração produzidos pelo aprisionamento iônico podem, em teoria, ser muito grandes, se houver uma grande diferença de pH entre os compartimentos. Assim, a aspirina apresentaria uma concentração quatro vezes maior no túbulo renal alcalino do que no plasma e cerca de 6.000 vezes maior no plasma do que no meio ácido do estômago. Entretanto, é improvável que na realidade tão grandes gradientes sejam atingidos, por duas razões. Em primeiro lugar, a presunção de impermeabilidade total das formas polares não é realista, e mesmo uma pequena permeabilidade atenuaria consideravelmente a diferença de concentração que pode ser alcançada. Em segundo lugar, os compartimentos do organismo raramente chegam ao equilíbrio. Nem o conteúdo gástrico nem o fluido tubular renal ficam estáticos, e o fluxo resultante de moléculas de fármacos reduz os gradientes de concentração bem abaixo das condições teóricas de equilíbrio. Não obstante, o mecanismo de partição pelo pH explica corretamente alguns dos efeitos qualitativos das alterações de pH em diferentes compartimentos do organismo sobre a farmacocinética de fármacos que são ácidos fracos ou bases fracas,

especialmente em relação à eliminação renal e à penetração pela barreira hematoencefálica.

A partição pelo pH não é o principal determinante do local de absorção de fármacos no trato gastrointestinal. Isso ocorre em razão da enorme área de absorção das vilosidades e microvilosidades do íleo comparada com a área do estômago que é muito menor, diminuindo, assim, sua importância. Desse modo, a absorção de um fármaco ácido, como a **aspirina**, é aumentada por fármacos que aceleram o esvaziamento gástrico (p. ex., a **metoclopramida**) e retardada por fármacos que o reduzem (p. ex., a **propantelina**), a despeito de o pH ácido do estômago favorecer a absorção de ácidos fracos. A Figura 8.4 mostra valores de pK_a de alguns fármacos comuns.

A partição pelo pH tem várias consequências importantes:

- O aprisionamento da base livre de alguns fármacos antimaláricos (p. ex., **cloroquina**, Cap. 53) no ambiente ácido do vacúolo alimentar do parasita da malária contribui para a interrupção da via de digestão da hemoglobina que é a base do seu efeito tóxico sobre o parasita.
- A acidificação da urina acelera a eliminação de bases fracas e retarda a de ácidos fracos.
- A alcalinização da urina tem o efeito oposto: reduz a eliminação de bases fracas e aumenta a de ácidos fracos.
- O aumento do pH do plasma (p. ex., pela administração de bicarbonato de sódio) faz com que ácidos fracos sejam extraídos do SNC para o plasma. O oposto é verdadeiro, ou seja, a redução do pH do plasma (p. ex., pela administração de um inibidor da anidrase carbônica, como a **acetazolamida**) faz com que ácidos fracos sejam concentrados no SNC, aumentando sua neurotoxicidade. Esse conhecimento tem consequências práticas na escolha do método de alcalinização da urina para o tratamento de uma superdosagem de aspirina: o bicarbonato e a acetazolamida aumentam o pH urinário e, portanto, facilitam a eliminação dos salicilatos. Por outro lado, o bicarbonato reduz a distribuição de salicilatos no SNC, enquanto a acetazolamida a aumenta.

TRANSPORTE MEDIADO POR TRANSPORTADORES

Muitas membranas celulares possuem mecanismos especializados de transporte que regulam a entrada e a saída de moléculas fisiologicamente importantes, como açúcares, aminoácidos, neurotransmissores e íons metálicos. São divididos de modo amplo em *transportadores carreadores* (SLC, do inglês, *solute carrier*) *solúveis* e *transportadores cassetes de ligação ao ATP* (ABC, do inglês, *ATP-binding cassette*). Os primeiros são os mediadores da movimentação passiva de solutos a favor de seu gradiente eletroquímico, enquanto os últimos são bombas ativas movidas por ATP. Acredita-se que mais de 300 genes humanos codifiquem esses transportadores, a maioria atuando principalmente em substratos endógenos, porém alguns também transportam substâncias exógenas ("xenobióticos"), inclusive fármacos (Hediger *et al.*, 2004). O papel de tais transportadores nas funções neurotransmissoras é discutido nos Capítulos 13, 14 e 36.

Transportadores de cátions e ânions orgânicos

Dois transportadores SLC estruturalmente relacionados que são importantes na distribuição de fármacos são os transportadores de cátions orgânicos (OCTs, do inglês, *organic cation transporters*) e de ânions orgânicos (OATs, do inglês, *organic anion transporters*). Esses sistemas de transporte envolvem em geral uma molécula transportadora, ou seja, uma proteína transmembrana que liga uma ou mais moléculas ou íons, muda de conformação e os libera do outro lado da membrana. Esses sistemas podem operar de forma puramente passiva, sem qualquer fonte de energia; nesse caso, eles apenas facilitam os processos de equilíbrio transmembrana das espécies transportadas na direção do seu gradiente ele-

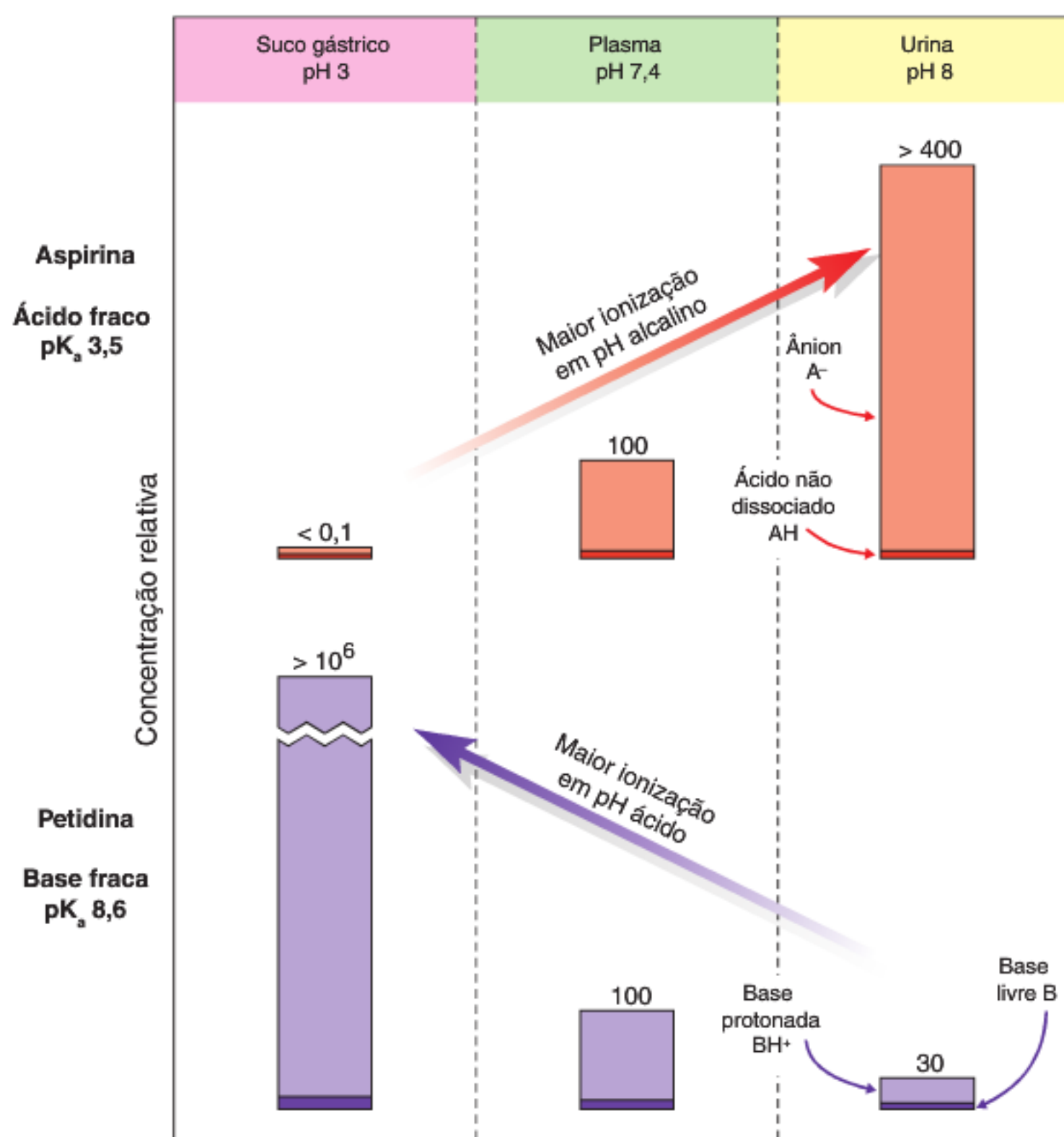


Fig. 8.3 Partição teórica de um ácido fraco (aspirina) e uma base fraca (petidina) entre compartimentos aquosos (urina, plasma e suco gástrico) de acordo com a diferença de pH entre eles. Os números representam concentrações relativas (concentração plasmática total = 100). Presume-se que a forma não carregada em cada caso pode atravessar a barreira celular que separa os compartimentos, atingindo, assim, a mesma concentração em todos os três. Variações na ionização fracional em função do pH dão origem a grandes diferenças na concentração total em relação ao plasma.

troquímico. O mecanismo é então chamado de difusão facilitada e o transportador é um "uniporter". Os OCTs (diversas famílias de transportadores SLC) translocam dopamina, colina e diferentes fármacos, incluindo **vecurônio**, **quinina** e **procainamida**. São uniporters e propiciam difusão facilitada, a favor do gradiente eletroquímico. O OCT2 (transportador nas células do túbulo proximal do rim) concentra fármacos como a **cisplatina** (um importante fármaco antineoplásico) nessas células, o que pode ser uma explicação para a sua nefrotoxicidade seletiva; fármacos relacionados (p. ex., **carboplatina**, **oxaliplatina**) não são transportados pelo OCT2 e são menos nefrotóxicos; a competição pelo OCT2 com a **cimetidina** oferece uma possível proteção contra a nefrotoxicidade pela cisplatina (Fig. 8.5). Outros SLCs estão acoplados ao gradiente eletroquímico de Na^+ ou de outros íons através da membrana, gerado pelas bombas de íons dependentes de ATP (Cap. 4); nesse caso, o transporte pode ocorrer contra o gradiente eletroquímico. Pode haver transporte de uma molécula em troca de outra ("antiporte") ou o transporte de duas moléculas juntas na mesma direção ("simporte"). Os OATs são responsáveis pela secreção renal de uratos, prostaglandinas, algumas vitaminas e *p*-amino hipurato, e de fármacos como a **probenecida**, assim como de muitos antibióticos, fármacos antivirais, fármacos anti-infla-

matórios não esteroidais e fármacos antineoplásicos, entre outros. A captação é alimentada pela troca com ácidos dicarboxílicos intracelulares (principalmente α -cetoglutarato, em parte derivado do metabolismo celular e em parte devido a cotransporte com o Na^+ que entra nas células a favor de seu gradiente de concentração). A energia metabólica é fornecida pelo ATP pela troca Na^+/K^+ . Como o transporte mediado por transportadores envolve uma etapa de ligação, ele apresenta características de saturação.

Transportadores desse tipo estão amplamente distribuídos, e muitos efeitos farmacológicos resultam de interferências em sua atuação. Assim, as terminações nervosas possuem mecanismos de transporte para acumular determinados neurotransmissores, existindo muitos exemplos de fármacos que atuam por inibição desses mecanismos de transporte (Caps. 13, 14 e 36). Entretanto, de um ponto de vista farmacocinético geral, os principais locais em que os SLCs, incluindo OCTs e OATs, são expressos e o transporte de fármacos mediado por transportadores é importante, são:

- a barreira hematoencefálica
- o trato gastrointestinal
- o túbulo renal
- o trato biliar
- a placenta.

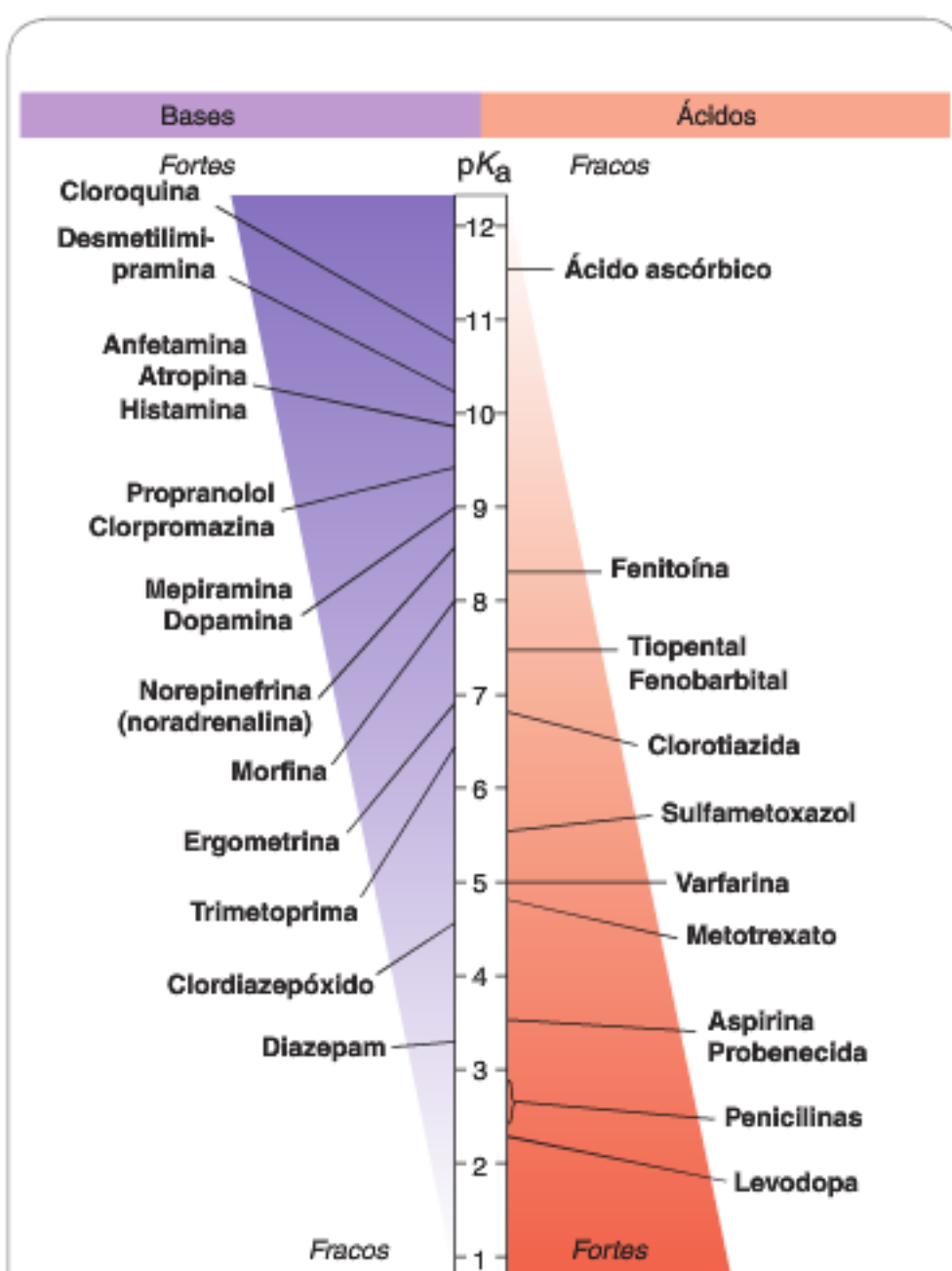


Fig. 8.4 Valores de pK_a para alguns fármacos ácidos e básicos.

Transportadores P-glicoproteína

As P-glicoproteínas (P-gp; P significando "permeabilidade"), que pertencem à superfamília de transportadores ABC, são a segunda classe importante de transportadores, e responsáveis pela resistência a múltiplos fármacos em células cancerosas. Estão presentes nas membranas ciliadas dos túbulos renais, no canalículo biliar, nos processos basais de astrócitos nos microvasos cerebrais e no trato gastrointestinal. Desempenham papel importante na absorção, distribuição e eliminação de muitos fármacos, e frequentemente colocam-se junto com os transportadores SLC de fármacos, de modo que um fármaco que tenha sido concentrado, por exemplo, por um transportador OAT na membrana basolateral de uma célula tubular renal possa então ser bombeado para fora da célula por uma P-gp na membrana luminal.

A variação polimórfica nos genes que codificam SLCs e P-gp contribui para a variação genética individual na resposta a diferentes fármacos. OCT1 transporta inúmeros fármacos, incluindo a **metformina** (utilizada no tratamento de diabetes, Cap. 30), para dentro dos hepatócitos (em contraste com OCT2, o qual é ativo nas células do túbulo proximal do rim, citado anteriormente). A metformina atua parcialmente através de efeitos intracelulares dentro dos hepatócitos. Os polimorfismos de um único nucleotídeo (SNPs, do inglês, *single nucleotide polymorphisms*; Cap. 56) que prejudiquem a função de OCT1 influenciam a eficácia da metformina (Fig. 8.6). Esse é apenas um exemplo de muitas influências genéticas na eficácia dos fármacos ou na toxicidade através da alteração da atividade dos carreadores que interferem na disponibilidade do fármaco. Além disso, a indução ou inibição competitiva do transporte pode ocorrer na presença de um segundo ligante que se liga ao carreador, havendo então o potencial para interações medicamentosas (Fig. 8.5 e Cap.

Movimentos de fármacos através das barreiras celulares



- Para atravessar as barreiras celulares (p. ex., mucosa gastrointestinal, túbulo renal, barreira hematoencefálica, placenta), os fármacos devem atravessar membranas lipídicas.
- Os fármacos atravessam as membranas lipídicas principalmente por (a) difusão passiva e (b) transferência mediada por transportadores.
- A lipossolubilidade de um fármaco é o principal fator que determina a taxa de difusão passiva através das membranas. O peso molecular é menos importante.
- Muitos fármacos são ácidos ou bases fracas; seu estado de ionização varia com o pH, de acordo com a equação de Henderson-Hasselbalch.
- Com ácidos ou bases fracas, apenas a espécie apolar (a forma protonada de um ácido fraco ou a forma não protonada de uma base fraca) pode difundir-se através de membranas lipídicas; isso acarreta a partição pelo pH.
- A partição pelo pH significa que os ácidos fracos tendem a acumular-se em compartimentos com pH relativamente alto, enquanto as bases fracas fazem o oposto.
- A distribuição de muitos fármacos é determinada pela importante participação do transporte mediado por transportadores envolvendo carreadores de solutos (SLCs), incluindo os transportadores de cátions (OCTs) e de ânions orgânicos (OATs), e P-gps (transportadores ABC), no túbulo renal, barreira hematoencefálica e epitélio gastrointestinal.

56). As características dos sistemas de transporte são discutidas mais tarde, quando os padrões de distribuição e eliminação no corpo como um todo são considerados mais plenamente.

Além dos processos descritos até aqui, que regulam o transporte de moléculas dos fármacos através das barreiras entre diferentes compartimentos aquosos, dois fatores adicionais têm influência preponderante na distribuição e eliminação de fármacos. São eles:

- ligação a proteínas plasmáticas
- partição na gordura corporal e outros tecidos.

LIGAÇÃO DE FÁRMACOS A PROTEÍNAS PLASMÁTICAS

Em concentrações terapêuticas no plasma, muitos fármacos encontram-se principalmente na forma ligada. A fração de fármaco livre em solução aquosa pode ser menor do que 1%, estando o restante associado a proteínas plasmáticas. A porção livre do fármaco é que constitui a forma farmacologicamente ativa. Essas diferenças tão pequenas na ligação da proteína (p. ex., 99,5% contra 99,0%) podem ter amplos efeitos na concentração de fármaco livre e na sua eficácia. Tais diferenças são comuns entre o plasma humano e o plasma de espécies utilizadas nos testes pré-clínicos, e devem ser levadas em consideração ao se estipular a dose ideal para os "primeiros estudos em humanos". A albumina, que liga muitos fármacos ácidos (p. ex., **varfarina**, anti-inflamatórios não esteroidais, sulfonamidas) e um pequeno número de fármacos básicos (p. ex., antidepressivos tricíclicos e **clorpromazina**), é a proteína plasmática mais importante no que concerne à ligação de fármacos. Outras proteínas plasmáticas, incluindo a β -globulina e uma glicoproteína ácida cujo

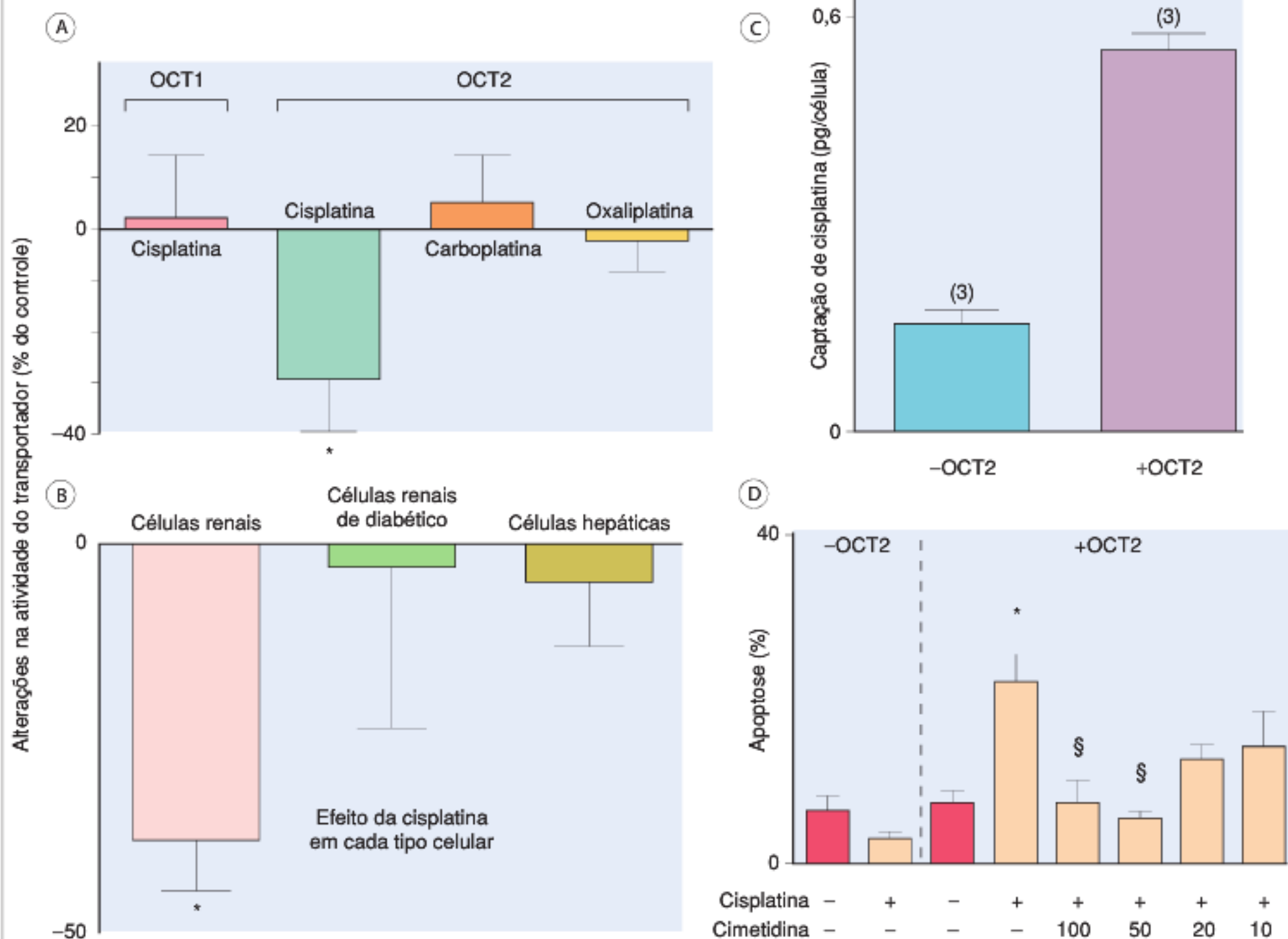


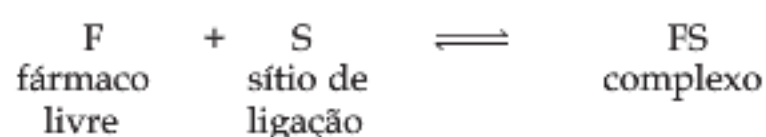
Fig. 8.5 O transportador de cátions orgânicos 2 (OCT2, do inglês, *organic cation transporter 2*) humano medeia a nefrotoxicidade da cisplatina. O OCT2 é expresso nos rins, enquanto o OCT1 é expresso no fígado. A cisplatina (100 $\mu\text{mol/l}$) influencia a atividade do OCT2, mas não a do OCT1, cada um sendo expresso em uma linhagem celular em cultura [A], enquanto a carboplatina e a oxaliplatina, que são fármacos menos nefrotóxicos, não influenciam. A cisplatina influencia a atividade de OCT2 de maneira similar em células tubulares renais humanas frescas, porém não em hepatócitos frescos ou células renais provenientes de pacientes diabéticos, os quais são menos suscetíveis à nefrotoxicidade por cisplatina [B]. A cisplatina acumula-se nas células que expressam OCT2 [C] e causa morte celular [D]. A cimetidina compete com a cisplatina pelo OCT2 e a proteção contra a apoptose induzida pela cisplatina é dependente da concentração [D] — as concentrações de cimetidina estão em $\mu\text{mol/l}$. (Dados redesenhados de Ciarimboli *et al.*, 2005 *Am J Pathol* 167: 1477-1484.)

nível aumenta nas doenças inflamatórias, também foram implicadas na ligação de determinados fármacos básicos, como a **quinina**.

A quantidade de ligação de um fármaco a proteínas depende de três fatores:

- a concentração de fármaco livre
- sua afinidade pelos sítios de ligação
- a concentração de proteínas.

Inicialmente, a reação de ligação pode ser vista como uma associação simples das moléculas do fármaco com uma população finita de sítios de ligação, de modo exatamente análogo à ligação fármaco-receptor (Cap. 2):



A concentração normal de albumina no plasma é de cerca de 0,6 mmol/l (4 g/100 ml). Com dois sítios de ligação por molécula de albumina, a capacidade de ligação da albumina plasmática seria de aproximadamente 1,2 mmol/l. Para a maioria dos fármacos, a concentração plasmática total necessária para que haja um efeito clínico é muito menor do que 1,2 mmol/l. Assim, com as doses terapêuticas usadas normalmente, os sítios de ligação estão longe de estar saturados e a concentração de fármaco ligado [FS] é quase diretamente proporcional à concentração de fármaco livre [F]. Nessas condições, a fração ligada, $[\text{FS}]/([\text{F}] + [\text{FS}])$ não depende da concentração do fármaco. Entretanto, alguns fármacos, como a **tolbutamida** (Cap. 30), agem em concentrações plasmáticas nas quais a ligação com as proteínas está muito próxima da saturação (*i. e.*, no platô da curva de ligação). Isso significa que, adicionando-se mais fármaco ao plasma, ocorre aumento

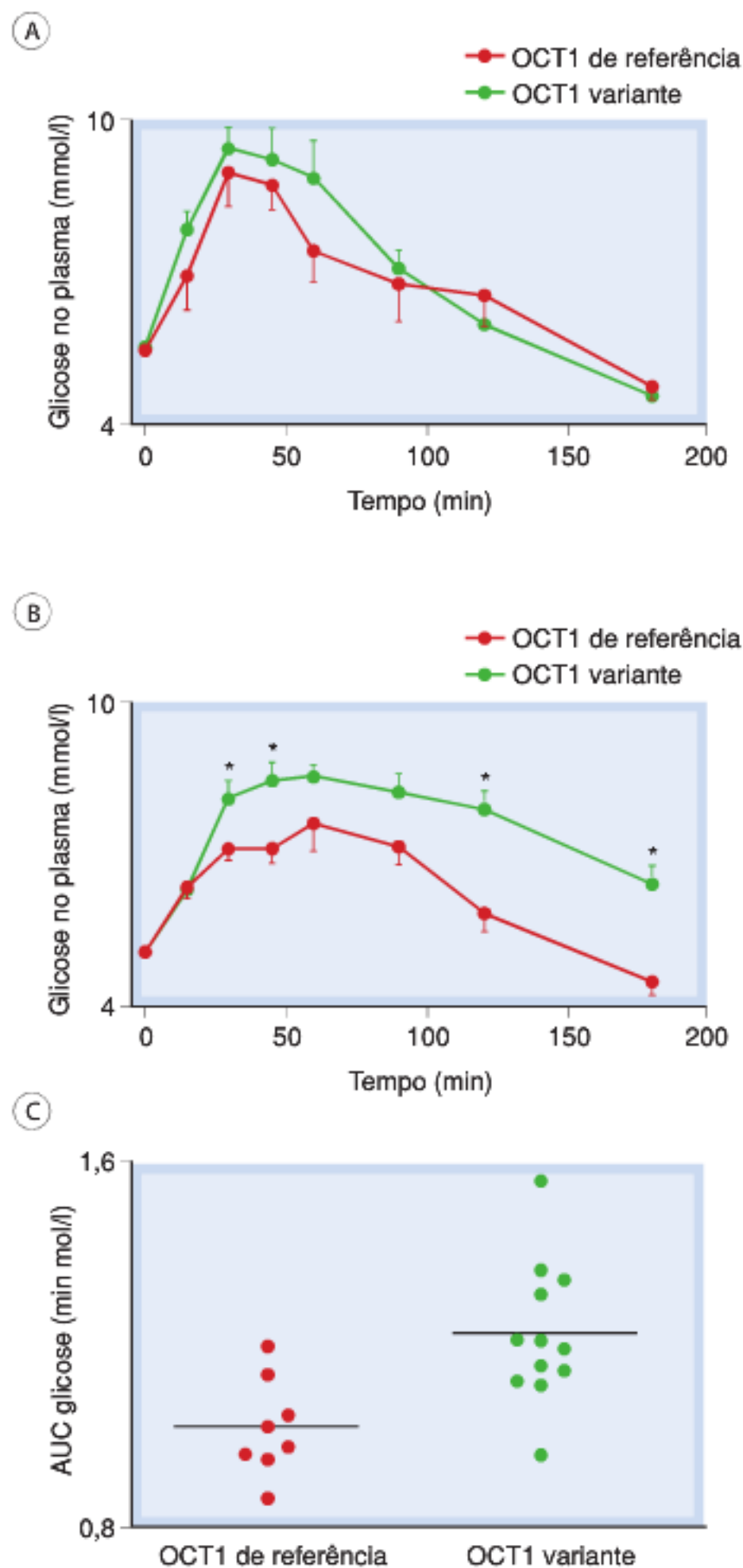


Fig. 8.6 As variações genéticas do transportador de cátions orgânicos 1 (OCT1) estão associadas a diferentes respostas à metformina em humanos sadios. **[A]** Um teste de tolerância oral à glicose (TTG) mostrou uma resposta semelhante da glicose plasmática em indivíduos-controle com somente aos alelos de OCT1 de referência versus indivíduos com pelo menos um alelo do OCT1 com função reduzida. **[B]** Em contraste, após o tratamento com metformina a resposta ao TTG foi menor nos mesmos indivíduos de referência do que naqueles com a função do alelo de OCT1 reduzida. **[C]** A exposição da glicose estimada por área sob a curva de tempo glicêmica (AUC, do inglês, *area under curve*) foi significativamente menor em indivíduos com somente alelos de OCT1 de referência, $P = 0,004$. (Dados retirados de Yan Shu *et al.*, 2007 J Clin Invest 117: 1422-1431.)

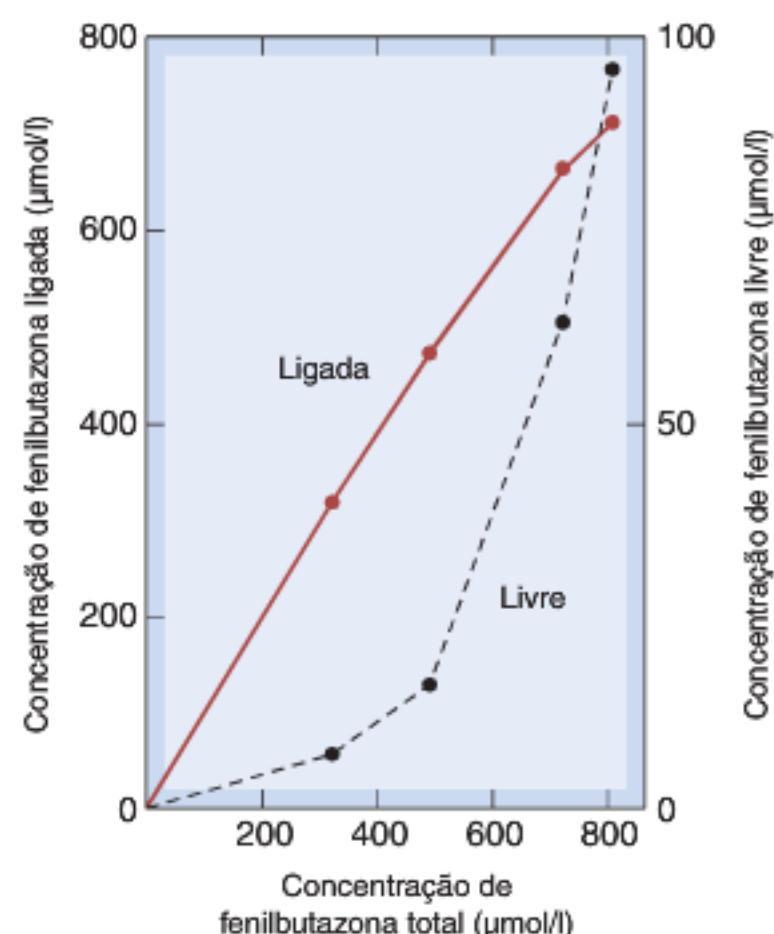


Fig. 8.7 Ligação da fenilbutazona à albumina plasmática. O gráfico mostra o aumento desproporcional na concentração livre conforme a concentração total aumenta, pois os locais de ligação aproximam-se da saturação. (Dados de Brodie B, Hogben C A M 1957 J Pharm Pharmacol 9:345.)

da concentração da porção livre desproporcionalmente. Dobrar a dose de um fármaco desse tipo pode, então, aumentar sua porção livre (farmacologicamente ativa) mais do que o dobro. Esse fato é ilustrado pela Figura 8.7.

Os sítios de ligação na albumina plasmática ligam muitos fármacos diferentes, podendo, assim, haver competição entre eles. Se dois fármacos (A e B) assim competirem, a administração do fármaco B pode reduzir a ligação proteica do fármaco A, aumentando a concentração plasmática da sua forma livre. Para que isso ocorra, o fármaco B precisa ocupar uma fração apreciável dos sítios de ligação. Poucos fármacos terapêuticos afetam a ligação de outros fármacos, pois, em concentrações plasmáticas terapêuticas, ocupam apenas uma diminuta fração dos sítios de ligação disponíveis. As *sulfonamidas* (Cap. 50) são uma exceção. Como ocupam cerca de 50% dos sítios de ligação em concentrações terapêuticas, podem causar efeitos nocivos ao deslocar outros fármacos ou, em bebês prematuros, a bilirrubina (Cap. 56). Já se deu muita importância a esse tipo de interação como fonte de efeitos adversos de fármacos em uma clínica médica, mas esse tipo de competição é menos importante do que se pensava (Cap. 56).

PARTIÇÃO NA GORDURA CORPORAL E EM OUTROS TECIDOS

A gordura representa um grande compartimento apolar. Na prática, isso só é importante para alguns fármacos, especialmente porque o coeficiente de partição óleo:água efetivo é relativamente baixo para a maioria dos fármacos. A *morfina*, por exemplo, apesar de ser lipossolúvel o bastante para atravessar a barreira hematoencefálica, tem um coeficiente de partição óleo:água de apenas 0,4 e, por isso, seu sequestro pela gordura corporal é de pequena importância. Por outro lado, o *tiopental* (coeficiente de partição óleo:água de aproximadamente 10) acumula-se substancialmente no tecido adiposo. Isso tem consequências importantes que limitam

Ligação de fármacos às proteínas plasmáticas



- A albumina plasmática é a proteína mais importante; a β -globulina e a glicoproteína ácida também ligam alguns fármacos.
- A albumina plasmática liga principalmente fármacos ácidos (aproximadamente duas moléculas por molécula de albumina). Os fármacos básicos podem ligar-se à β -globulina e à glicoproteína ácida.
- A ligação saturável às vezes leva a uma relação não linear entre a dose do fármaco e a concentração de sua porção livre (ativa).
- Uma extensa ligação proteica retarda a eliminação do fármaco (metabolismo e/ou filtração glomerular).
- A competição entre fármacos pela ligação proteica pode, embora raramente, levar a interações medicamentosas clinicamente importantes.

sua utilidade como um anestésico intravenoso para início imediato ("indução") da anestesia (Cap. 40).

O segundo fator que limita o acúmulo de fármacos na gordura é o seu baixo suprimento sanguíneo — menos de 2% do débito cardíaco. Consequentemente, os fármacos são levados lentamente para a gordura corporal, e o equilíbrio de distribuição teórico entre a gordura e a água corporal vai sendo alcançado lentamente. Para fins práticos, portanto, a partição na gordura corporal quando os fármacos são administrados agudamente só é importante para alguns poucos fármacos altamente lipossolúveis (p. ex., anestésicos gerais; Cap. 40). Porém, quando fármacos lipossolúveis são administrados cronicamente, o acúmulo no tecido adiposo é geralmente significativo (p. ex., benzodiazepínicos; Cap. 43). Além disso, alguns fármacos e contaminantes ambientais, se ingeridos regularmente, acumulam-se lenta, mas progressivamente no tecido adiposo.

A gordura corporal não é o único tecido em que os fármacos podem acumular-se. A **cloroquina** — um medicamento antimalárico (Cap. 53) — tem uma alta afinidade pela melanina, sendo captada por tecidos como a retina, rica em grânulos de melanina, responsável por sua toxicidade ocular. As tetraciclina (Cap. 50) acumulam-se lentamente em ossos e dentes, pois apresentam uma alta afinidade pelo cálcio, não devendo, por isso, ser administradas a crianças. Concentrações muito altas de **amiodarona** (um fármaco usado no tratamento de arritmias cardíacas; Cap. 21) acumulam-se no fígado e pulmões, podendo causar efeitos adversos como hepatite e fibrose intersticial.

ABSORÇÃO DE FÁRMACOS E VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

A Figura 8.8 mostra esquematicamente as principais vias de administração e eliminação dos fármacos. Absorção é definida como a passagem de um fármaco de seu local de administração para o plasma. Portanto, ela é importante para todas as vias de administração, exceto a intravenosa, onde ela está completa por definição. Existem casos, como a administração tópica de um creme esteroide para a pele ou a inalação de um broncodilatador na forma de aerossol no tratamento da asma (Cap. 27), em que a absorção, como definida previamente, não é necessária para que o fármaco atue, mas, na maioria dos casos, o fármaco deve entrar no plasma antes de chegar ao seu local de ação.

As principais vias de administração são:

- oral
- sublingual
- retal
- aplicação em outras superfícies epiteliais (p. ex., pele, córnea, vagina e mucosa nasal)
- inalação
- injeção
 - subcutânea
 - intramuscular
 - intravenosa
 - intratecal
 - intravítrea.

ADMINISTRAÇÃO ORAL

Em sua maioria, os fármacos são administrados pela boca e deglutidos. Ocorre pouca absorção até que o fármaco chegue ao intestino delgado.

ABSORÇÃO DE FÁRMACOS NO INTESTINO

O mecanismo de absorção da maioria dos fármacos é o mesmo de outras barreiras epiteliais, ou seja, transferência passiva a uma velocidade que é determinada pela ionização e lipossolubilidade das moléculas do fármaco. A Figura 8.9 mostra a absorção de uma série de ácidos e bases fracos em função de seu pK_a . Como esperado, bases fortes com pK_a de 10 ou mais são pouco absorvidas, assim como os ácidos fortes com pK_a inferior a 3, porque estão totalmente ionizados. O curare, um veneno usado por índios da América do Sul em flechas, contém compostos de amônio quaternário que bloqueiam a transmissão neuromuscular (Cap. 13). Essas bases fortes são pouco absorvidas pelo trato gastrointestinal, de forma que a carne de animais mortos dessa maneira era segura para consumo.

Existem alguns casos em que a absorção intestinal depende de transporte mediado por transportadores, e não da difusão simples. Exemplos incluem a **levodopa**, que, usada no tratamento da doença de Parkinson (Cap. 39), liga-se ao transportador que normalmente transporta a fenilalanina, e a **fluoruracila** (Cap. 55), um fármaco citotóxico transportado pelo sistema que carrega pirimidinas naturais (timina e uracila). O ferro é absorvido com o auxílio de transportadores específicos na superfície da mucosa jejunal e o cálcio é absorvido por meio de um sistema de transportadores dependentes de vitamina D.

FATORES QUE AFETAM A ABSORÇÃO GASTRINTESTINAL

Tipicamente, cerca de 75% de um fármaco administrado oralmente é absorvido em 1 a 3 horas, mas numerosos fatores, alguns fisiológicos e outros relacionados com sua formulação, alteram essa absorção. Os principais fatores são:

- motilidade gastrointestinal
- fluxo sanguíneo esplâncnico
- tamanho da partícula e formulação
- fatores físico-químicos.

A motilidade gastrointestinal tem grande efeito. Muitos distúrbios (p. ex., enxaqueca, neuropatia diabética) causam estase gástrica, reduzindo a absorção de fármacos. O tratamento com fármacos também pode afetar a motilidade, reduzindo-a (p. ex., fármacos que bloqueiam receptores muscarínicos; Cap. 13) ou aumentando-a (p. ex., **metoclopramida**, um antiemético usado no tratamento da enxaqueca para facilitar a absorção de analgésicos). O movimento excessivamente rápido do conteúdo intestinal (p. ex., algumas formas de diarreia) pode comprometer a absorção. Diversos fármacos (p. ex., **propranolol**) atingem uma concentração plasmática mais alta se tomados após uma refeição.

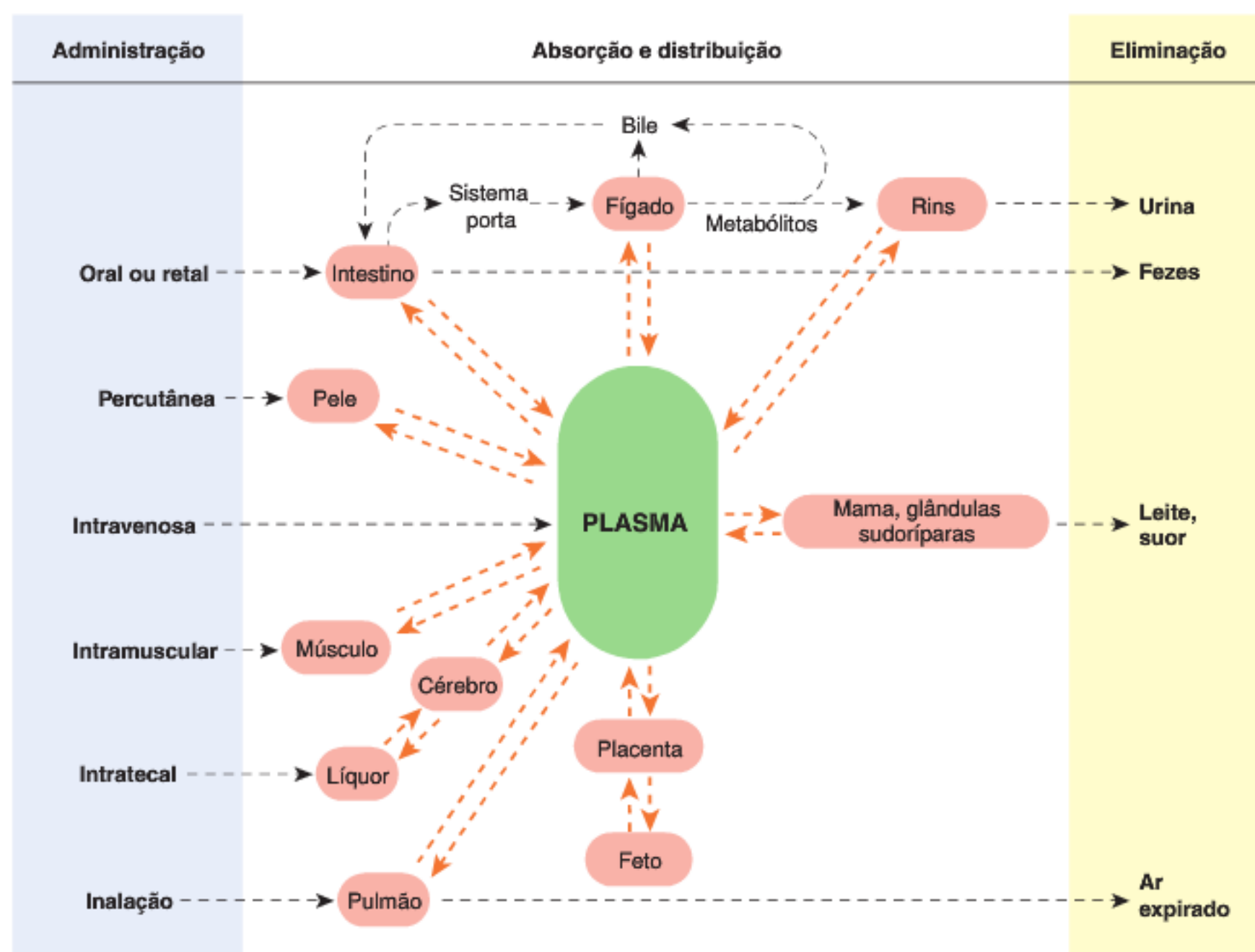


Fig. 8.8 Principais vias de administração e eliminação de fármacos.

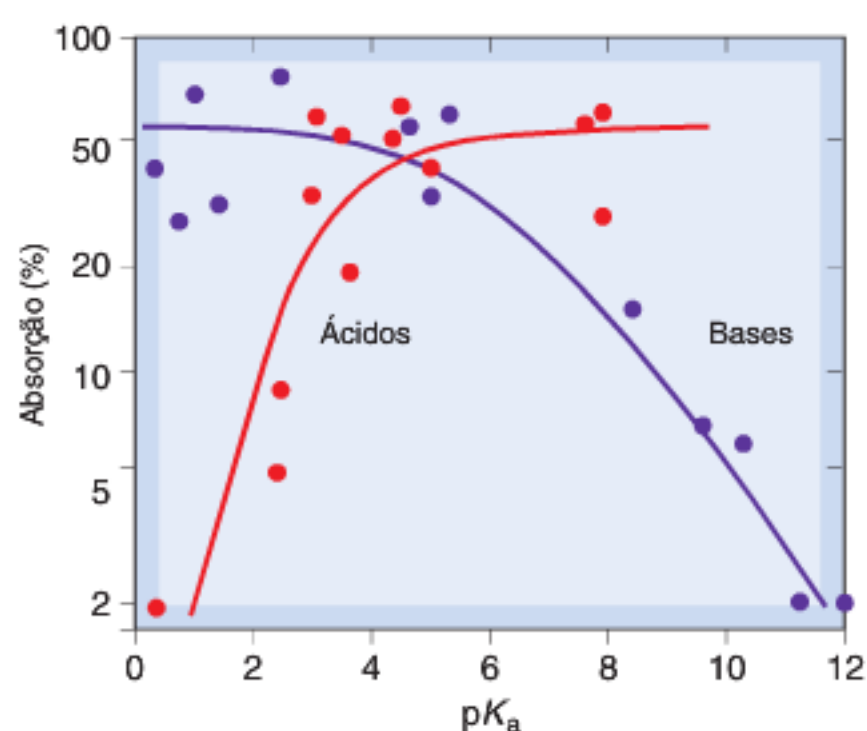


Fig. 8.9 Absorção de fármacos no intestino em função do pK_a para ácidos e bases. Ácidos e bases fracos são bem absorvidos; ácidos e bases fortes são pouco absorvidos. (Redesenhado de Schanker L S et al. 1957 J Pharmacol 120:528.)

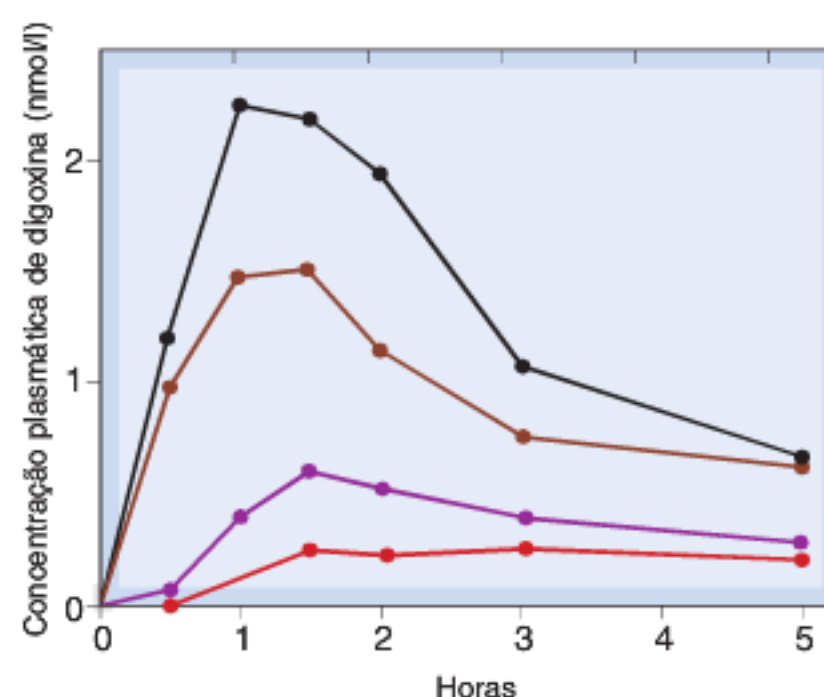


Fig. 8.10 Variações na absorção oral de diferentes formulações de digoxina. As quatro curvas mostram as concentrações plasmáticas médias obtidas para as quatro preparações, dadas em ocasiões diferentes a quatro indivíduos. A grande variação levou à padronização dos comprimidos de digoxina depois que este estudo foi publicado. (De Lindenbaum J et al. 1971 N Engl J Med 285:1344.)

ção, provavelmente porque o alimento aumenta o fluxo sanguíneo esplâncnico. Por outro lado, esse fluxo é acentuadamente reduzido por hipovolemia ou insuficiência cardíaca, com consequente redução na absorção de fármacos.

O tamanho da partícula e a formulação exercem importantes efeitos sobre a absorção. Em 1971, constatou-se que

pacientes de um hospital de Nova York precisavam inusitadamente de altas doses de manutenção de **digoxina** (Cap. 21). Um estudo em voluntários normais revelou que os comprimidos regulares de digoxina de diferentes fabricantes resultavam em concentrações plasmáticas muito diferentes (Fig. 8.10), apesar de o conteúdo de digoxina nos compri-

dos ser o mesmo, em virtude de diferenças no tamanho das partículas. Como a digoxina não é muito bem absorvida, pequenas diferenças na formulação farmacêutica podem fazer uma grande diferença no grau de absorção.

Os produtos terapêuticos são formulados farmacêuticamente de modo a produzir as características de absorção desejadas. As cápsulas podem ser projetadas para permanecer intactas por algumas horas após a ingestão para retardar a absorção; os comprimidos podem ter um revestimento resistente para produzir o mesmo efeito. Em alguns casos, faz-se uma mistura de partículas de liberação lenta e rápida na mesma cápsula para promover uma absorção rápida, mas sustentada. Sistemas farmacêuticos mais elaborados incluem diversas preparações de liberação modificada que permitem administração menos frequente. Tais preparações não somente aumentam o intervalo entre as doses, como também reduzem os efeitos adversos relacionados com os altos picos de concentração plasmática após a administração de uma formulação convencional. “Minibombas” osmóticas podem ser implantadas experimentalmente, e algumas preparações orais de liberação prolongada usadas clinicamente utilizam o mesmo princípio. Nesse caso, o comprimido contém um centro acionado osmoticamente vinculado a uma membrana impermeável com um poro exatamente projetado para permitir que o fármaco saia e se solubilize, liberando-o a uma taxa aproximadamente constante na luz do intestino. Entretanto, tais preparações podem causar problemas relacionados com alta concentração de fármaco no intestino (uma preparação de liberação por osmose do anti-inflamatório **indometacina**, Cap. 26, teve de ser retirada do mercado, pois causava perfuração do intestino) e estão sujeitas a variações do trânsito intestinal que ocorrem com a idade e as doenças.

Fatores físico-químicos (incluindo algumas interações medicamentosas; Cap. 56) afetam a absorção. A **tetraciclina** liga-se fortemente ao Ca^{2+} , e alimentos ricos em cálcio (especialmente o leite) impedem sua absorção (Cap. 50). Resinas fixadoras de ácidos biliares, como a **colestiramina** (usada no tratamento da diarreia causada por ácidos biliares), ligam diversos fármacos, como, por exemplo, a **varfarina** (Cap. 24) e a **tiroxina** (Cap. 33).

Quando os fármacos são administrados pela boca, geralmente a intenção é que sejam absorvidos e causem efeito sistêmico, mas existem exceções. A **vancomicina** é muito pouco absorvida, sendo administrada oralmente para erradicar o *Clostridium difficile* da luz intestinal em pacientes com colite pseudomembranosa (um efeito adverso de antibióticos de amplo espectro causado pelo surgimento desse microrganismo no intestino). A **mesalazina** é uma formulação do ácido 5-aminossalicílico com revestimento acrílico dependente do pH que sofre degradação no íleo terminal e cólon proximal, sendo usada para o tratamento de doença inflamatória intestinal que afeta essa parte do intestino. A **olsalazina** (ver adiante) é um pró-fármaco que consiste em um dímero de duas moléculas do ácido 5-aminossalicílico que é clivado por bactérias do cólon, sendo usada para o tratamento de pacientes com colite distal.

Biodisponibilidade e bioequivalência

Para que um fármaco passe da luz do intestino delgado para a circulação sistêmica, além de atravessar a mucosa intestinal, deve vencer intacto a sucessão de enzimas que podem inativá-lo na parede intestinal e no fígado, referida como metabolismo ou eliminação “pré-sistêmica” ou “de primeira passagem”. O termo *biodisponibilidade* é usado para indicar a fração (F) de uma dose oral que chega à circulação sistêmica na forma de fármaco intacto, levando em consideração tanto a absorção como a degradação metabólica local. F é medida determinando-se a concentração plasmática *versus* curvas de evolução temporal em um grupo de indivíduos após administração oral e (em ocasiões diferentes) intravenosa (a fração absorvida após administração intravenosa é, por definição,

igual a 1). As áreas sob as curvas (AUC , do inglês, *area under curve*) de evolução temporal da concentração plasmática são usadas para estimar F como $AUC_{\text{oral}}/AUC_{\text{intravenosa}}$. A biodisponibilidade não é uma característica apenas dos fármacos: variações na atividade enzimática da parede intestinal ou do fígado, no pH gástrico ou na motilidade intestinal também a afetam. Por isso, não se pode falar estritamente em biodisponibilidade de uma determinada preparação, mas apenas daquela preparação para um determinado indivíduo em uma determinada ocasião, e a F determinada em um grupo de voluntários sadios pode ser substancialmente diferente do valor determinado em pacientes com doenças do sistema gastrointestinal ou circulatório.

A biodisponibilidade só se relaciona com a proporção total de fármaco que chega à circulação sistêmica, negligenciando a velocidade de absorção. Se um fármaco é absorvido completamente em 30 minutos, ele atingirá uma concentração plasmática muito maior (tendo um efeito mais acentuado) do que se for absorvido mais lentamente. Os serviços de vigilância — que precisam tomar decisões sobre o licenciamento de produtos que são “equivalentes genéricos” dos produtos patenteados — requerem evidência de “bioequivalência” com base na máxima concentração alcançada ($C_{\text{máx}}$) e o tempo decorrido desde a administração das doses até a $C_{\text{máx}}$ ($t_{\text{máx}}$) assim como $AUC_{(0-\infty)}$. Para a maioria dos fármacos, cada um desses parâmetros ($AUC_{(0-\infty)}$, $C_{\text{máx}}$, $t_{\text{máx}}$) deve estar entre 80% e 125% do produto original para que o novo produto genérico seja aceito como bioequivalente.

ADMINISTRAÇÃO SUBLINGUAL

A absorção diretamente da cavidade oral às vezes é útil (desde que o fármaco não tenha um sabor muito ruim) quando se deseja um efeito rápido, especialmente quando o fármaco é instável no pH gástrico ou rapidamente metabolizado pelo fígado. O **trinitrato de glicerila** e a **buprenorfina** são exemplos de fármacos usualmente administrados pela via sublingual (Caps. 21 e 41, respectivamente). Os fármacos absorvidos na boca passam diretamente para a circulação sistêmica sem entrar no sistema porta, escapando, assim, do metabolismo de primeira passagem pelas enzimas da parede do intestino e do fígado.

ADMINISTRAÇÃO RETAL

A administração retal é usada para fármacos que devem produzir um efeito local (p. ex., anti-inflamatórios usados no tratamento da colite ulcerativa) ou efeitos sistêmicos. A absorção após a administração retal geralmente não é confiável, mas pode ser útil em pacientes em quadro emético ou incapazes de tomar medicamentos pela via oral (p. ex., no pós-operatório). É usada para administrar **diazepam** a crianças que se encontram em *estado de mal epiléptico* (Cap. 44), nas quais é difícil estabelecer um acesso venoso.

APLICAÇÃO EM SUPERFÍCIES EPITELIAIS

ADMINISTRAÇÃO CUTÂNEA

A administração cutânea é usada quando é necessário um efeito local na pele (p. ex., esteroides tópicos). Entretanto, pode haver uma absorção apreciável, causando efeitos sistêmicos.

A maioria dos fármacos é muito pouco absorvida pela pele intacta. Porém, diversos inseticidas organofosforados (Cap. 13), que precisam atravessar a cutícula dos insetos para exercer seu efeito, são absorvidos pela pele, ocorrendo intoxicação acidental em trabalhadores rurais.

▼ Narra-se o caso de um florista de 35 anos de idade ocorrido em 1932. “Enquanto fazia um pequeno conserto elétrico em sua bancada de trabalho, ele se sentou em uma cadeira na qual um pouco de ‘Nico-Fume liquid’ (uma solução a 40% de nicotina

livre) tinha sido derramado. Ele sentiu sua roupa ficar molhada na região da nádega esquerda, uma área do tamanho da palma de sua mão. Ele não ligou muito para aquilo e continuou seu trabalho por cerca de 15 minutos, quando, repentinamente, foi acometido de náusea e sensação de desmaio... e viu-se banhado em suor. A caminho do hospital, ele perdeu a consciência". Ele sobreviveu e, 4 dias depois, "ao receber alta, recebeu a mesma roupa que vestia quando chegou ao hospital. A roupa havia sido guardada em uma sacola de papel e ainda estava úmida na região em que ficou molhada pela solução de nicotina". O que ocorreu a seguir era previsível. Sobreviveu de novo, mas, desde então, "sentia-se incapaz de entrar em uma estufa na qual estivesse sendo aplicado *spray* de nicotina". A nicotina transdérmica é usada atualmente para reduzir os sintomas de abstinência que ocorrem quando um indivíduo está parando de fumar (Cap. 48).

As apresentações transdérmicas, nas quais o fármaco é incorporado em um adesivo para ser aplicado na pele, são de uso cada vez mais frequente, e diversos fármacos — **estrógeno e testosterona**, por exemplo, para terapia de reposição hormonal (Cap. 34) — estão disponíveis nessa apresentação. Esses adesivos produzem uma taxa estável de liberação do fármaco, evitando o metabolismo pré-sistêmico. O **fentanil** está disponível como um adesivo para o tratamento de dor intermitente (Cap. 41). Entretanto, esse método só é apropriado para fármacos lipossolúveis e é relativamente caro.

SPRAYS NASAIS

Análogos de alguns hormônios peptídicos, como, por exemplo, do **hormônio antidiurético** (Cap. 32) e do **hormônio liberador de gonadotrofina** (Cap. 34), são aplicados através de *spray* nasal, assim como a **calcitonina** (Cap. 35). Acredita-se que a absorção ocorra através da mucosa que recobre o tecido linfóide nasal. Ela é semelhante à mucosa que recobre as placas de Peyer no intestino delgado, que também é singularmente permeável.

COLÍRIOS

Muitos fármacos são aplicados na forma de colírio, dependendo da absorção através do epitélio do saco conjuntival para produzir seus efeitos. Efeitos locais desejáveis podem ser alcançados sem causar efeitos colaterais sistêmicos. Por exemplo, a **dorzolamida** é um inibidor da anidrase carbônica administrada na forma de colírio para reduzir a pressão ocular em pacientes com glaucoma. Esse efeito é alcançado sem afetar os rins (Cap. 28), evitando, assim, a acidose causada pela administração oral da **acetazolamida**. Entretanto, ocorre uma certa absorção sistêmica nos olhos, resultando em efeitos indesejáveis (p. ex., broncoespasmo em pacientes asmáticos usando colírio de **timolol** para glaucoma).

ADMINISTRAÇÃO POR INALAÇÃO

A via inalatória é usada para os anestésicos voláteis e gasosos (Cap. 40), servindo o pulmão tanto como via de administração quanto de eliminação. A troca rápida resultante da grande área e do fluxo sanguíneo permite a obtenção de ajustes rápidos na concentração plasmática. O comportamento farmacocinético dos anestésicos inalatórios é discutido com mais detalhes no Capítulo 40.

Fármacos utilizados pelos seus efeitos nos pulmões também são administrados por inalação, geralmente na forma de aerossol. Glicocorticóides (p. ex., **dipropionato de beclometasona**) e broncodilatadores (p. ex., **salbutamol**; Cap. 27) são administrados por essa via para atingir altas concentrações locais, minimizando os efeitos adversos sistêmicos. Entretanto, os fármacos administrados por inalação geralmente são absorvidos parcialmente, podendo ocorrer efeitos adversos sistêmicos. A modificação química de um fármaco pode minimizar essa absorção. Por exemplo, o **ipratrópio**, um antagonista de receptores muscarínicos (Caps. 13 e 27), é um análogo de amônio quaternário da atropina. Ele

é usado como um broncodilatador inalado, pois sua baixa absorção minimiza os efeitos adversos sistêmicos.

ADMINISTRAÇÃO POR INJEÇÃO

A injeção intravenosa é a via mais rápida e confiável de administração de um fármaco. A injeção em *bolus* produz uma concentração muito alta do fármaco, primeiro no coração direito e nos pulmões, e depois na circulação sistêmica. A concentração máxima alcançada nos tecidos depende criticamente da velocidade da injeção. A administração intravenosa por infusão constante evita as incertezas da absorção em outros locais e das altas concentrações plasmáticas causadas pela injeção em *bolus*.

A injeção de fármacos por via subcutânea ou intramuscular geralmente produz um efeito mais rápido do que a administração oral, mas a velocidade da absorção depende muito do local da injeção e do fluxo sanguíneo local. Os fatores limitantes da velocidade de absorção no local da injeção são:

- difusão através do tecido
- remoção pelo fluxo sanguíneo local.

A absorção no local da injeção (às vezes desejável, mas não sempre; ver adiante) aumenta quando o fluxo sanguíneo aumenta. A **hialuronidase** (uma enzima que degrada a matriz extracelular, aumentando, assim, a difusão) também amplia a absorção no local da injeção. Por outro lado, a absorção está reduzida em pacientes com insuficiência circulatória ("choque"), nos quais a perfusão tecidual está reduzida (Cap. 22).

MÉTODOS PARA RETARDAR A ABSORÇÃO

Pode ser desejável retardar a absorção, ou para produzir um efeito local prolongado ou para prolongar as ações sistêmicas. Por exemplo, a adição de **epinefrina (adrenalina)** a um anestésico local reduz a absorção do anestésico na circulação geral, prolongando apropriadamente o efeito anestésico (Cap. 42). A formulação de insulina com protamina ou zinco produz uma forma de ação prolongada (Cap. 30). A **benzilpenicilina procaína** (Cap. 50) é um sal pouco solúvel da penicilina; quando administrada como uma solução aquosa, é absorvida lentamente, prolongando sua ação. A esterificação de hormônios esteróides (p. ex., **acetato de medroxiprogesterona**, **propionato de testosterona**; Cap. 34) e de fármacos antipsicóticos (p. ex., **decanoato de flufenazina**; Cap. 45) aumenta a sua solubilidade em óleo, reduzindo sua velocidade de absorção quando injetados em solução oleosa.

Outro método utilizado para obter uma absorção lenta e contínua de determinados hormônios esteróides (p. ex., **estradiol**; Cap. 34) é o implante subcutâneo de *pellets* sólidos. A velocidade de absorção é proporcional à área da superfície do implante.

INJEÇÃO INTRATECAL

A injeção de um fármaco no espaço subaracnoide através de uma agulha de punção lombar é usada para propósitos especiais. O **metotrexato** (Cap. 55) é administrado dessa maneira no tratamento de determinadas leucemias da infância para prevenir recidivas no SNC. A anestesia regional pode ser produzida através da administração intratecal de um anestésico local, como a **bupivacaína** (Cap. 42); analgésicos opioides também podem ser usados dessa maneira (Cap. 41). O **baclofeno** (um análogo do GABA; Cap. 37) é utilizado para tratar espasmos musculares incapacitantes. Ele é administrado pela via intratecal para minimizar seus efeitos adversos. Alguns antibióticos (p. ex., aminoglicosídeos) atravessam a barreira hematoencefálica lentamente e, em situações clínicas raras em que são essenciais (p. ex., infecções do sistema nervoso com bactérias resistentes a

Absorção e biodisponibilidade dos fármacos



- Fármacos com uma lipossolubilidade muito baixa, incluindo os ácidos e bases fortes, geralmente são pouco absorvidos no trato gastrointestinal.
- Poucos fármacos (p. ex., **levodopa**) são absorvidos por transferência mediada por transportadores.
- A absorção no trato gastrointestinal depende de muitos fatores, incluindo:
 - motilidade gastrointestinal
 - pH gastrointestinal
 - tamanho das partículas
 - interação físico-química com o conteúdo intestinal (p. ex., interação química entre cálcio e antibióticos tetraciclina).
- A biodisponibilidade é a fração de uma dose ingerida de um fármaco que tem acesso à circulação sistêmica. Ela pode ser baixa porque é incompleta ou porque o fármaco é metabolizado na parede intestinal ou no fígado antes de alcançar a circulação sistêmica.
- A bioequivalência implica que, se uma formulação de um fármaco for substituída por outra, não haverá consequências clínicas indesejáveis.

outros antibióticos), podem ser administrados por via intratecal ou diretamente nos ventrículos cerebrais através de um reservatório.

INJEÇÃO INTRAVÍTEA

O **ranibizumabe** (fragmento de anticorpo monoclonal que se liga ao fator de crescimento vascular endotelial, Cap. 22) é administrado pelo oftalmologista no tratamento de pacientes com degeneração macular associada à idade através de injeção intravítrea.

DISTRIBUIÇÃO DOS FÁRMACOS NO ORGANISMO

COMPARTIMENTOS LÍQUIDOS DO ORGANISMO

A água corporal está distribuída em quatro compartimentos principais, como mostra a Figura 8.11. A água total do organismo varia de 50% a 70% do peso corporal, sendo que a porcentagem nas mulheres é menor do que em homens.

O líquido extracelular compreende o plasma (cerca de 4,5% do peso corporal), líquido intersticial (16%) e linfa (1,2%). O líquido intracelular (30%-40%) é a soma do conteúdo líquido de todas as células do corpo. O líquido transcelular (2,5%) inclui os líquidos cefalorraquidiano, intraocular, peritoneal, pleural e sinovial e as secreções digestivas. O feto também pode ser considerado um tipo especial de compartimento transcelular. Dentro de cada um desses compartimentos aquosos, as moléculas de fármacos estão presentes tanto livres em solução quanto na forma ligada; além disso, os fármacos que são ácidos ou bases fracas existem como uma mistura em equilíbrio das formas com carga e sem carga, sendo que a posição do equilíbrio depende do pH.

O padrão do equilíbrio de distribuição entre os diversos compartimentos depende, portanto, da:

- permeabilidade através das barreiras teciduais
- ligação dentro dos compartimentos

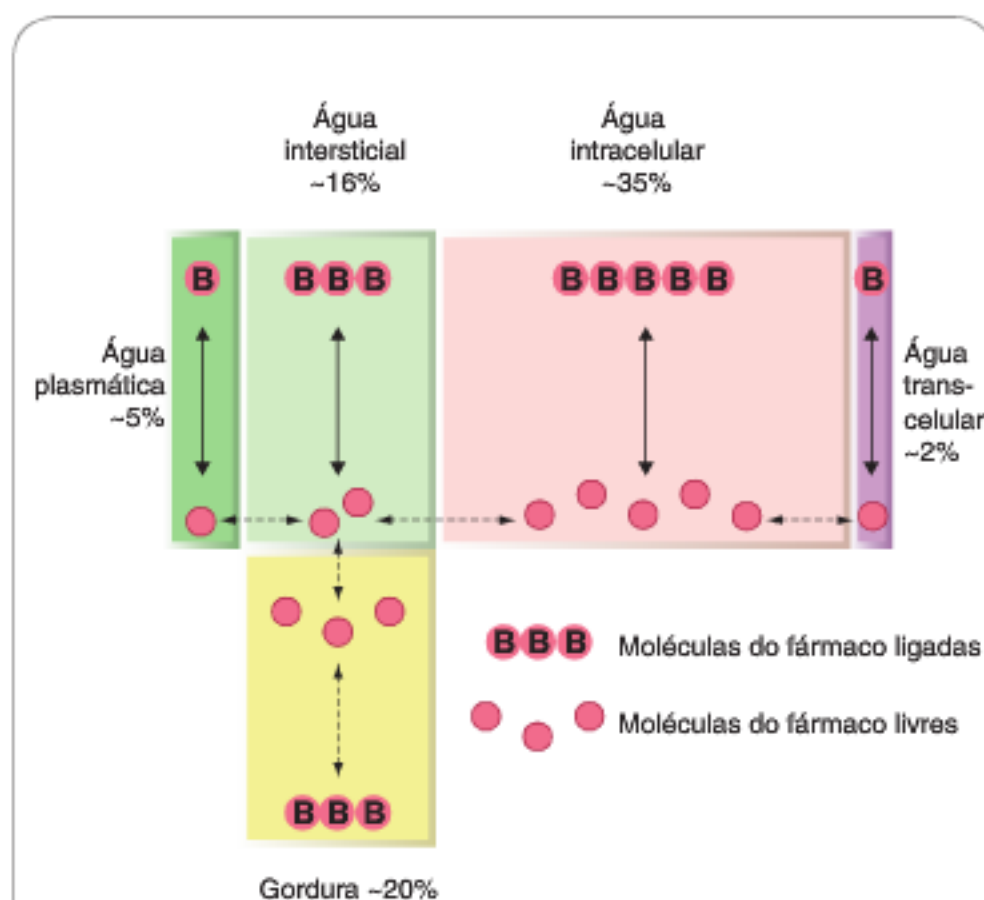


Fig. 8.11 Principais compartimentos líquidos do organismo expressos em porcentagem do peso corporal.

As moléculas dos fármacos existem na forma ligada ou livre em cada compartimento, mas apenas a fração livre é capaz de movimentar-se entre os compartimentos.

- partição pelo pH
- partição óleo:água.

Para passar do compartimento extracelular para os compartimentos transcelulares, o fármaco precisa atravessar uma barreira celular e, no contexto farmacocinético, a barreira hematoencefálica é um exemplo particularmente importante.

A BARREIRA HEMATOENCEFÁLICA

O conceito de barreira hematoencefálica foi introduzido por Paul Ehrlich para explicar sua observação de que um corante administrado por via intravenosa tingia a maioria dos tecidos, mas não o cérebro. A barreira consiste em uma camada contínua de células endoteliais unidas por junções de oclusão e cercadas por pericitos. Consequentemente, o cérebro é inacessível para a maioria dos fármacos, incluindo muitos anti-neoplásicos e alguns antibióticos como os aminoglicosídeos, cuja lipossolubilidade é insuficiente para permitir sua passagem pela barreira hematoencefálica. Entretanto, a inflamação pode romper a integridade dessa barreira, permitindo a entrada no cérebro de substâncias que normalmente não a atravessam (Fig. 8.12); consequentemente, a **penicilina** (Cap. 50) pode ser dada pela via intravenosa (no lugar da via intratecal) para o tratamento da meningite bacteriana (que é acompanhada de intensa inflamação).

Além disso, em algumas partes do SNC, incluindo a *zona quimiorreceptora do gatilho*, a barreira é permeável. Isso permite que a **domperidona**, um antiemético antagonista do receptor de dopamina (Caps. 29 e 39) que não atravessa a barreira hematoencefálica, mas que tem acesso à zona quimiorreceptora do gatilho, seja usada para prevenir a náusea causada por agonistas dopaminérgicos, como a **apomorfina**, usados para o tratamento dos estágios avançados da doença de Parkinson. Isso é conseguido sem perda de eficácia, pois os receptores de dopamina nos gânglios da base só são acessíveis a fármacos que tenham atravessado a barreira hematoencefálica.

O **brometo de metilnaltrexona** é um antagonista de receptor opioide μ de ação periférica utilizado para o tratamento de constipação induzida por opioides, como parte de um tratamento paliativo. Possui absorção gastrointestinal limitada

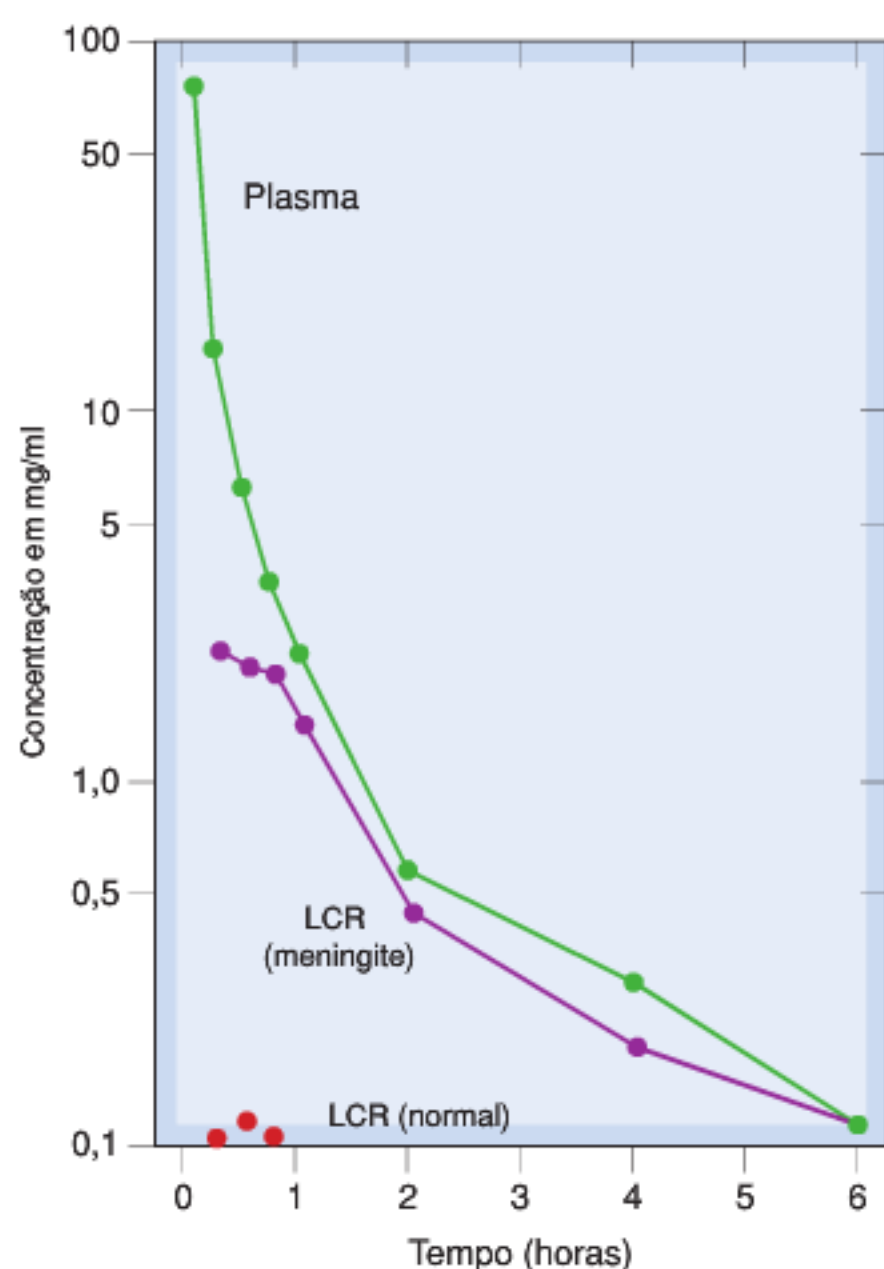


Fig. 8.12 Concentrações de um antibiótico (tienammina) no plasma e no líquido após uma dose intravenosa (25 mg/kg). Em coelhos normais, o fármaco não atinge o líquido cefalorraquidiano (LCR), mas em animais com meningite experimental por *Escherichia coli* a concentração do fármaco no LCR aproxima-se à do plasma. (De Patamasucon & McCracken 1973 Antimicrob Agents Chemother 3:270.)

e não atravessa a barreira hematoencefálica, portanto não bloqueia os efeitos desejados dos opioides no SNC. Diversos peptídeos, incluindo a bradicinina e as encefalinas, aumentam a permeabilidade da barreira hematoencefálica. Existe interesse em explorar esse efeito para melhorar a penetração de quimioterápicos no tratamento de tumores cerebrais. Além disso, o estresse extremo aumenta a permeabilidade da barreira hematoencefálica a fármacos como a **piridostigmina** (Cap. 13), que normalmente apresentam ação periférica.²

VOLUME DE DISTRIBUIÇÃO

O volume de distribuição aparente V_d (Cap. 10) é definido como o volume de líquido necessário para conter a quantidade total, Q , do fármaco no organismo na mesma concentração presente no plasma, C_p :

$$V_d = \frac{Q}{C_p}$$

²Esse fato foi usado para explicar os sintomas centrais de inibição da colinesterase apresentados por alguns soldados durante a Guerra do Golfo. No contexto do estresse de guerra, esses soldados podem ter sido expostos a inibidores da colinesterase (desenvolvidos como armas químicas e, também, de maneira algo bizarra, usados externamente durante o conflito para prevenir infestação por insetos).

Conhecem-se os valores de V_d para muitos fármacos (Tabela 8.1).³ É importante evitar-se a identificação, de modo muito rígido, de uma determinada faixa de V_d com um determinado compartimento anatômico. Por exemplo, a insulina tem um V_d semelhante ao volume da água plasmática, mas exerce seu efeito no músculo, tecido adiposo e fígado através de receptores que são expostos ao líquido intersticial, e não ao plasma (Cap. 30).

FÁRMACOS CONFINADOS AO COMPARTIMENTO PLASMÁTICO

O volume de plasma é de cerca de 0,05 l/kg de peso corporal. Alguns fármacos, como a **heparina** (Cap. 24), ficam confinados ao plasma porque a molécula é muito grande para atravessar a parede dos capilares com facilidade. Mais frequentemente, a retenção de um fármaco no plasma após uma dose única reflete uma forte ligação às proteínas plasmáticas. No entanto, é a fração livre do fármaco no líquido intersticial que tem efeitos farmacológicos. Após doses repetidas, ocorre equilíbrio e o V_d medido aumenta. Alguns corantes, como o azul de Evans, ligam-se tão fortemente à albumina plasmática que seu V_d é usado experimentalmente para medir o volume plasmático.

FÁRMACOS DISTRIBUÍDOS NO COMPARTIMENTO EXTRACELULAR

O volume extracelular total é de cerca de 0,2 l/kg e esse é o V_d aproximado para muitos compostos polares, como o **vecurônio** (Cap. 13), a **gentamicina** e a **carbenicilina** (Cap. 50). Esses fármacos não conseguem entrar com facilidade nas células por sua baixa lipossolubilidade, não atravessando livremente a barreira hematoencefálica nem a placenta.

DISTRIBUIÇÃO NA ÁGUA DO ORGANISMO

A água total do organismo representa cerca de 0,55 l/kg. Esse valor aproxima-se da distribuição de fármacos relativamente lipossolúveis que atravessam as membranas celulares facilmente, como a **fenitoína** (Cap. 44) e o **etanol** (Cap. 48). A ligação dos fármacos fora do compartimento plasmático, ou sua partição na gordura, aumenta o V_d acima do conteúdo total de água corporal. Consequentemente, existem muitos fármacos com V_d maior do que o volume total da água corporal, como a **morfinina** (Cap. 41), antidepressivos tricíclicos (Cap. 46) e **haloperidol** (Cap. 45). Tais fármacos não são removidos do organismo com eficiência pela hemodiálise, que é, pois, inútil no tratamento de superdosagens com esses agentes.

SISTEMAS ESPECIAIS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS

Diversas estratégias estão sendo exploradas na tentativa de melhorar o fornecimento de fármacos ao sistema biológico e direcionar o fármaco para seu tecido-alvo. São elas:

- microesferas biologicamente erodíveis
- pró-fármacos
- conjugados anticorpo-fármaco
- acondicionamento em lipossomas
- dispositivos revestidos implantáveis.

³A mensuração experimental de V_d é complicada pelo fato de Q não permanecer constante (em virtude do metabolismo e da eliminação do fármaco) durante o tempo em que ele leva para que seja distribuído nos diversos compartimentos que contribuem para o V_d geral. Ele deve, então, ser calculado indiretamente a partir de uma série de determinações das concentrações plasmáticas em função do tempo (Fig. 10.1).

Tabela 8.1 Volumes de distribuição para alguns fármacos em comparação com o volume dos compartimentos líquidos do organismo

Volume (l/kg de peso corporal)	Compartimento	Volume de distribuição (V _d ; l/kg de peso corporal)	Fármaco(s)
0,05	Plasma	0,05–0,1	Heparina Insulina
		0,1–0,2	Varfarina Sulfametoxazol Glibenclamida Atenolol
0,2	Líquido extracelular	0,2–0,4	Tubocurarina
		0,4–0,7	Teofilina
0,55	Água total do organismo	1–2	Etanol Neostigmina Fenitoína Metotrexato Indometacina Paracetamol Diazepam Lidocaína
			Trinitrato de glicerila Morfina Propranolol Digoxina Clorpromazina
		>10	Nortriptilina Imipramina

Distribuição dos fármacos



- Os principais compartimentos são:
 - plasma (5% do peso corporal)
 - líquido intersticial (16%)
 - líquido intracelular (35%)
 - líquido transcelular (2%)
 - gordura (20%)
- O volume de distribuição (V_d) é definido como o volume de plasma que poderia conter todo o conteúdo corporal do fármaco em uma concentração igual à do plasma.
- Fármacos que não são lipossolúveis ficam confinados principalmente no plasma e no líquido intersticial; a maioria não penetra no cérebro após uma dose aguda.
- Os fármacos lipossolúveis chegam a todos os compartimentos, podendo acumular-se na gordura.
- Para os fármacos que se acumulam fora do plasma (p. ex., na gordura ou ligados nos tecidos), o V_d pode exceder o volume corporal total.

MICROESFERAS BIOLOGICAMENTE EROSÍVEIS

Microesferas de polímeros biologicamente erosíveis (Varde & Pack, 2004) podem ser projetadas para aderir ao epitélio da mucosa do trato digestório. Essas microesferas podem ser preenchidas com fármacos, incluindo substâncias de alto peso molecular, para melhorar sua absorção, que ocorre

tanto através do epitélio absorptivo da mucosa quanto pelo epitélio que recobre as placas de Peyer. Esse recurso ainda não foi utilizado clinicamente, mas microesferas feitas de copolímeros de poliamida de ácidos fumárico e sebáico por uma técnica conhecida como nanoencapsulamento por inversão de fase têm sido usadas para promover a absorção sistêmica da insulina e do DNA de plasmídeos após a administração oral em ratos, potencialmente permitindo que a terapia gênica seja administrada oralmente (Cap. 59). Nanopartículas de polímeros diversos, que podem ser carregadas com moléculas de fármacos e dirigidas a tecidos específicos, estão em desenvolvimento para muitas aplicações terapêuticas (Singh & Lillard, 2008), especialmente como um meio de distribuição de fármacos citotóxicos especificamente para células cancerosas (Cap. 55).

PRÓ-FÁRMACOS

Pró-fármacos são precursores inativos metabolizados em metabólitos ativos; eles são descritos no Capítulo 9. Alguns dos exemplos em uso clínico não conferem qualquer benefício óbvio, só tendo sido descoberto de que se tratava de pró-fármacos retrospectivamente, não tendo sido desenvolvidos com esse objetivo. Entretanto, alguns deles apresentam vantagens. Por exemplo, o fármaco citotóxico **ciclofosfamida** (Cap. 55) só se torna ativo depois de metabolizado no fígado; por isso, ele pode ser administrado por via oral sem causar danos graves ao epitélio gastrointestinal. A **levodopa** é absorvida do trato gastrointestinal e atravessa a barreira hematoencefálica através de um mecanismo de transporte de aminoácidos antes de ser convertida em dopamina ativa nas terminações nervosas dos gânglios da base (Cap. 39). A **zidovudina** só é fosforilada em seu metabólito trifosfato ativo, em células que contêm a apropriada transcriptase reversa, conferindo, assim, toxicidade seletiva para as células

infectadas com o HIV (Cap. 51). O **valaciclovir** e o **fanciclovir** são ésteres de pró-fármacos, respectivamente do **aciclovir** e do **penciclovir**. Sua biodisponibilidade é maior do que a do aciclovir e penciclovir, que são eles próprios pró-fármacos convertidos em metabólitos ativos nas células infectadas por vírus (Cap. 51).

Outros problemas poderiam, teoricamente, ser contornados usando-se os pró-fármacos apropriados. Por exemplo, a instabilidade de fármacos no pH gástrico, irritação gástrica direta (a aspirina foi sintetizada no século XIX em uma tentativa deliberada de produzir-se um pró-fármaco do ácido acetilsalicílico que fosse bem tolerado quando administrado oralmente), incapacidade do fármaco de atravessar a barreira hematoencefálica etc. Entretanto, o progresso desse recurso permanece lento e o otimista projetista de pró-fármacos “precisa ter em mente que a reação normal de um organismo a uma substância estranha é queimá-la para alimentar-se”.

CONJUGADOS ANTICORPO-FÁRMACO

Um dos objetivos da quimioterapia antineoplásica é melhorar a seletividade dos fármacos citotóxicos (Cap. 55). Uma possibilidade interessante é ligar o fármaco a um anticorpo direcionado contra um antígeno específico do tumor, que se ligará seletivamente às células tumorais.

ACONDICIONAMENTO EM LIPOSSOMAS

Lipossomas são vesículas diminutas produzidas por sonicação de uma suspensão aquosa de fosfolídeos. Tais vesí-

culas podem ser preenchidas com fármacos insolúveis em lipídeos, que ficam retidos até que o lipossoma se rompa. Os lipossomas são captados pelas células reticuloendoteliais, especialmente no fígado. Eles também se concentram em tumores malignos, havendo a possibilidade de se conseguir desse modo a distribuição seletiva de fármacos. A **anfotericina**, um fármaco antifúngico usado no tratamento de micoses sistêmicas (Cap. 52), está disponível em uma formulação lipossômica menos nefrotóxica e mais bem tolerada do que a forma convencional, apesar de ser consideravelmente mais cara. No futuro, talvez possamos direcionar fármacos ou genes seletivamente para um alvo específico incorporando anticorpos na membrana dos lipossomas.

DISPOSITIVOS REVESTIDOS IMPLANTÁVEIS

Revestimentos impregnados foram desenvolvidos a fim de permitir a aplicação localizada de fármacos a partir de implantes. Exemplos incluem a liberação de hormônios para o endométrio a partir de dispositivos intrauterinos e de agentes antitrombóticos e antiproliferativos (fármacos ou radiofármacos) para as artérias coronárias a partir de *stents* (dispositivos inseridos através de um cateter depois que uma artéria coronária obstruída foi dilatada por um balão). Os *stents* reduzem a recidiva da reestenose, mas isso ainda pode ocorrer nas bordas do dispositivo. Esse importante problema clínico é evitado revestindo-se os *stents* com fármacos como o **sirolimo** (um imunossupressor potente; Cap. 26), embebido em um polímero de superfície.

REFERÊNCIAS E LEITURA ADICIONAL

Distribuição de fármacos (incluindo a barreira hematoencefálica)

- Bauer, B., Hartz, A.M.S., Fricker, G., Miller, D.S., 2005. Modulation of P-glycoprotein transport function at the blood-brain barrier. *Exp. Biol. Med.* 230, 118–127. (Revisa os mecanismos por meio dos quais a atividade da glicoproteína P pode ser modulada, que incluem a inibição direta por competidores específicos e a modulação funcional e transcricional)
- Ciarimboli, G., 2008. Organic cation transporters. *Xenobiotica* 38, 936–971. (Discute a distribuição específica entre espécies e tecidos de diferentes isoformas de OCT e também os polimorfismos em OCTs como fonte de variação da resposta aos fármacos)
- de Boer, A.G., van der Sandt, I.C.J., Gaillard, P.J., 2003. The role of drug transporters at the blood-brain barrier. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 43, 629–656. (Revisa o papel dos sistemas de transporte da barreira hematoencefálica que são mediados por transportadores e por receptores; esses sistemas incluem a glicoproteína P, as proteínas-17 de multirresistência a fármacos, os transportadores de nucleosídeos, os transportadores de ânions orgânicos, os transportadores grandes de aminoácidos, os receptores para as transferrinas 1 e 2 e os receptores scavenger SB-AI e SB-BI)
- Eraly, S.A., Bush, K.T., Sampogna, R.V., et al., 2004. The molecular pharmacology of organic anion transporters: from DNA to FDA? *Mol. Pharmacol.* 65, 479–487. (Revisa aspectos da biologia molecular e da farmacologia dos transportadores de ânions orgânicos e discute sua biologia estrutural, organização genômica pareada, regulação do desenvolvimento, toxicologia e farmacogenética)
- Hediger, M.A., Romero, M.F., Peng, J.-B., et al., 2004. The ABCs of solute carriers: physiological, pathological and therapeutic implications of human membrane transport proteins. *Pflug. Arch.* 447, 465–468.
- Koepsell, H., 2004. Polyspecific organic cation transporters: their functions and interactions with drugs. *Trends Pharmacol. Sci.* 25, 375–381. (Faz uma revisão dos transportadores de cátions orgânicos [OCT]1–3, que são expressos no intestino, fígado, rins, coração, placenta, pulmões e cérebro e facilitam a difusão de cátions orgânicos estruturalmente diferentes que incluem os neurotransmissores monoaminados e muitos fármacos; estudos com camundongos nocaute envolvem o OCT1

- na captação hepática e na excreção biliar de fármacos catiónicos, e os OCT1 e 2 dos túbulos proximais renais participam da secreção urinária de fármacos catiónicos)
- McNamara, P.J., Abbassi, M., 2004. Neonatal exposure to drugs in breast milk. *Pharm. Res.* 21, 555–566. (Revisão)
- Neff, M.W., Robertson, K.R., Wong, A.K., et al., 2004. Breed distribution and history of canine *mdr1-1* delta, a pharmacogenetic mutation that marks the emergence of breeds from the collie lineage. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101, 11725–11730. (A distribuição e a frequência entre as raças do *mdr1-1* têm utilidade para a medicina veterinária, enquanto a história do alelo reconta o surgimento de raças formalmente reconhecidas de uma população mista de cães de pastoreio)
- Petzinger, E., Geyer, J., 2006. Drug transporters in pharmacokinetics. *Naunyn-Schmiedberg's Arch. Pharmacol.* 372, 465–475. (Enfatiza a interação entre o metabolismo de fármacos e o transporte de fármacos, especialmente no fígado)
- Ritter, C.A., Jedlitschky, G., Schwabedissen, H.M.Z., et al., 2005. Cellular export of drugs and signaling molecules by the ATP-binding cassette transporters MRP4 (ABCC4) and MRP5 (ABCC5). *Drug Metab. Rev.* 37, 253–278. (Membros da subfamília de transportadores com cassete de ligação ao ATP, as proteínas de multirresistência a fármacos [MRP]4 e 5 são transportadores de ânions orgânicos; elas transportam nucleotídeos e análogos de nucleotídeos e também nucleotídeos cíclicos, de modo que estão implicadas na transdução de sinais. A MRP4 também transporta esteróides conjugados, prostaglandinas e glutatona)
- Sasaki, M., Suzuki, H., Aoki, J., et al., 2004. Prediction of in vivo biliary clearance from the in vitro transcellular transport of organic anions across a double-transfected Madin-Darby canine kidney II monolayer expressing both rat organic anion transporting polypeptide 4 and multidrug resistance associated protein 2. *Mol. Pharmacol.* 66, 450–459. (Monocamada de células de rim de cães de raça Madin-Darby duplamente transfectadas podem ser úteis para a análise do transporte de ânions orgânicos e na estimativa in vivo da depuração biliar)

Liberação de fármacos

- Cornford, E.M., Cornford, M.E., 2002. New systems for delivery of drugs to the brain in neurological disease. *Lancet Neurol.* 1,

- 306–315. (Revisa o aumento da pinocitose visando à liberação de fármacos para o cérebro. Macromoléculas podem ser conjugadas a ligantes peptidomiméticos que se unem a receptores peptídicos e são então internalizadas e transportadas em pequenas vesículas através da barreira entre o citoplasma cerebral e os capilares. Tais conjugados podem manter-se eficazes em modelos animais de doenças neurológicas)
- Mahato, R.I., Narang, A.S., Thoma, L., Miller, D.D., 2003. Emerging trends in oral delivery of peptide and protein drugs. *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.* 20, 153–214. (As várias estratégias atualmente sob investigação incluem modificações no esqueleto de aminoácidos; novas formulações; conjugação química de ligantes-alvo ou hidrofóbicos; e uso de inibidores enzimáticos, polímeros mucoadesivos e intensificadores da absorção)
- Mizuno, N., Niwa, T., Yotsumoto, Y., Sugiyama, Y., 2003. Impact of drug transporter studies on drug discovery and development. *Pharmacol. Rev.* 55, 425–461. (Revisa o transporte de fármacos no intestino, fígado, rim e cérebro, e seus papéis na absorção, distribuição e excreção)
- Singh, R., Lillard, J.W., 2008. Nanoparticle-based targeted drug delivery. *Exp. Mol. Pathol.* 86, 215–223.
- Taguchi, A., Sharma, N., Saleem, R.M., 2001. Selective postoperative inhibition of gastrointestinal opioid receptors. *N. Engl. J. Med.* 345, 935–940. (Acelera a recuperação da função intestinal e encurta a hospitalização: a absorção teoricamente “pobre” costuma ser útil por proporcionar uma ação seletiva sobre o intestino)
- Varde, N.K., Pack, D.W., 2004. Microspheres for controlled release drug delivery. *Exp. Opin. Biol. Ther.* 4, 35–51. (Descreve os métodos de fabricação de micropartículas e os fatores que controlam as taxas de liberação dos fármacos encapsulados; discute os recentes avanços relativos à liberação de vacinas de dose única, ao DNA plasmídico e às proteínas terapêuticas)

Metabolismo e eliminação de fármacos

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Neste capítulo descrevem-se as fases I e II da metabolização de fármacos, com ênfase na importância do sistema mono-oxigenase do citocromo P450. Discutem-se a seguir os processos de eliminação biliar e recirculação entero-hepática de fármacos, e eliminação dos seus metabólitos pelos rins.

INTRODUÇÃO

A eliminação de um fármaco representa sua exclusão irreversível do corpo. Ela ocorre através de dois processos: *metabolismo* e *eliminação*. O metabolismo consiste em anabolismo e catabolismo, isto é, de construção e degradação de substâncias, respectivamente, pela conversão enzimática de uma entidade química em outra dentro do organismo, enquanto a eliminação consiste na saída do fármaco quimicamente inalterado ou seus metabólitos do organismo. As principais vias pelas quais os fármacos e seus metabólitos deixam o organismo são:

- os rins
- o sistema hepatobiliar
- os pulmões (importante para anestésicos voláteis/gasosos).

A maior parte dos fármacos deixa o organismo pela urina, inalterados ou na forma de metabólitos polares. Alguns fármacos são secretados na bile através do fígado, mas a maioria deles é reabsorvida no intestino. Entretanto, existem ocasiões (p. ex., **rifampicina**; Cap. 50) em que a perda pelas fezes é responsável pela eliminação de uma fração substancial do fármaco inalterado em indivíduos saudáveis, e a eliminação fecal de fármacos como a **digoxina**, normalmente eliminados pela urina (Cap. 21), torna-se progressivamente mais importante em pacientes com insuficiência renal em evolução. A eliminação pelos pulmões ocorre apenas com agentes altamente voláteis ou gasosos (p. ex., anestésicos gerais; Cap. 40). Alguns fármacos também são eliminados em pequenas quantidades em secreções como o leite ou o suor. A eliminação por essas vias é quantitativamente desprezível, se comparada com a eliminação renal, mas a eliminação pelo leite pode ser importante pelos efeitos no lactente (McNamara & Abbassi, 2004; Ito, 2000).

Substâncias lipofílicas não são eficientemente eliminadas pelos rins. Consequentemente, a maioria dos fármacos lipofílicos é metabolizada a produtos mais polares, que são então eliminados na urina. O metabolismo de fármacos ocorre predominantemente no fígado, especialmente pelo sistema do citocromo P450 (CYP). Algumas enzimas do P450 são extra-hepáticas e desempenham um papel importante na biossíntese dos hormônios esteroides (Cap. 32) e eicosanoides (Cap. 17), mas aqui trataremos do catabolismo dos fármacos pelo sistema P450 hepático.

METABOLISMO DOS FÁRMACOS*

Os animais desenvolveram sistemas complexos para destoxicar substâncias químicas estranhas ("xenobióticos"), incluindo carcinogênicos e toxinas presentes em plantas venenosas. Os fármacos são um caso especial de xenobióticos e, assim como os alcaloides vegetais, normalmente

exibem uma *quiralidade* distinta (i. e., existe mais de um estereoisômero) que afeta seu metabolismo global. O metabolismo dos fármacos envolve dois tipos de reação, conhecidos como de fase 1 e fase 2. Com frequência, mas não invariavelmente, ocorrem de modo sequencial. Ambas as fases diminuem a lipossolubilidade, aumentando, assim, a eliminação renal.

REAÇÕES DE FASE 1

As reações de fase 1 são catabólicas (p. ex., oxidação, redução ou hidrólise) e seus produtos geralmente são quimicamente mais reativos; por isso, paradoxalmente, às vezes se apresentam mais tóxicos ou carcinogênicos do que o fármaco original. As reações de fase 1 normalmente introduzem na molécula um grupo reativo, como o grupo hidroxila, um processo conhecido como "funcionalização". Esse grupo serve de ponto de ataque para que o sistema de conjugação ligue um substituinte, como o glicuronídeo (Fig. 9.1), o que explica por que as reações de fase 1 tão frequentemente precedem as reações de fase 2 (adiante). A fase 1 ocorre principalmente no fígado. Muitas enzimas hepáticas que metabolizam fármacos, incluindo as enzimas CYP, estão inseridas no retículo endoplasmático liso. Elas normalmente são chamadas de enzimas "microsômicas" porque, na homogeneização e centrifugação diferencial, o retículo endoplasmático é quebrado em fragmentos muito pequenos que se só sedimentam na fração microsômica depois de centrifugação prolongada em alta velocidade. Para chegarem a essas enzimas, os fármacos devem atravessar a membrana plasmática. Moléculas polares o fazem mais lentamente do que as moléculas lipossolúveis, exceto onde existem mecanismos específicos de transporte (Cap. 8), e, por isso, o metabolismo intracelular é importante para fármacos lipossolúveis, enquanto fármacos polares são pelo menos parcialmente eliminados na forma inalterada na urina.

SISTEMA MONO-OXIGENASE P450

Natureza, classificação e mecanismo das enzimas P450

As enzimas do citocromo P450 são hemoproteínas abrangendo uma grande família ("superfamília") de enzimas relacionadas, mas distintas (cada uma chamada de CYP seguido por um conjunto de números e uma letra). Elas se diferenciam entre si pela sequência de aminoácidos, sensibilidade a inibidores e agentes indutores (ver adiante) e na especificidade das reações que catalisam (para revisão, ver Anzenbacher, 2007). Os diferentes membros da família apresentam especificidades de substratos distintas, mas que frequentemente se sobrepõem, com algumas enzimas atuando no

*Nota da Revisão Científica: Em muitas escolas no Brasil prefere-se o termo mais geral *biotransformação* como sinônimo das transformações químicas que uma substância estranha sofre no organismo. Só no caso particular de transformação por atuação enzimática (p. ex., pelo citocromo P450), é que o fenômeno é considerado especificamente "metabolismo" ou "metabolização", diferentemente do que ocorre quando não há participação de enzimas (p. ex., neutralização do bicarbonato de sódio pelo ácido clorídrico gástrico).

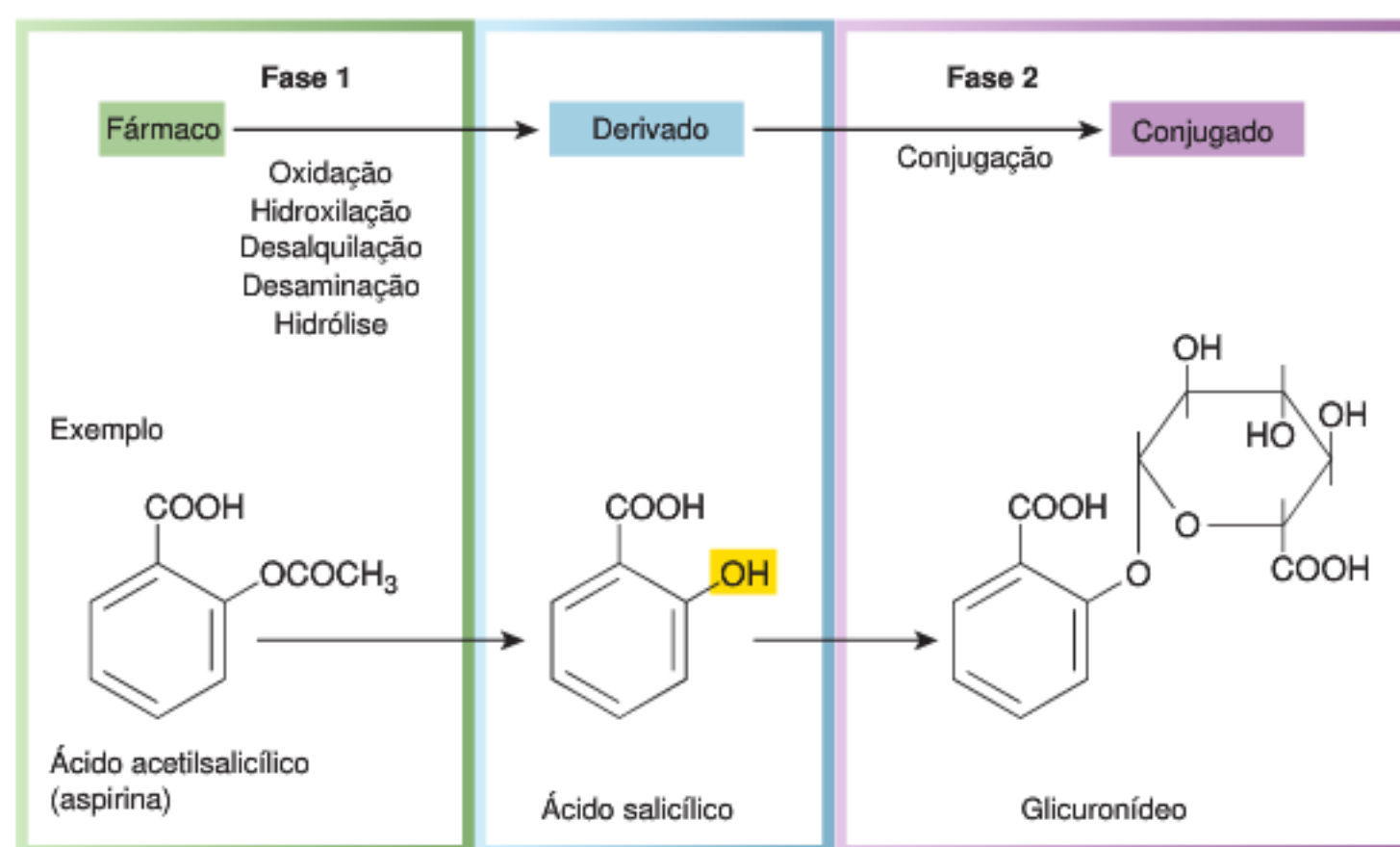


Fig. 9.1 As duas fases do metabolismo dos fármacos.

Tabela 9.1 Exemplos de fármacos que são substratos de isoenzimas P450

Isoenzima P450	Fármaco(s)
CYP1A2	Caféina, paracetamol (→NAPQI), tacrina, teofilina
CYP2B6	Ciclofosfamida, metadona
CYP2C8	Paclitaxel, repaglinida
CYP2C19	Omeprazol, fenitoína
CYP2C9	Ibuprofeno, tolbutamida, varfarina
CYP2D6	Codeína, debrisoquina, S-metoprolol
CYP2E1	Álcool, paracetamol
CYP3A4, 5, 7	Ciclosporina, nifedipino, indinavir, sinvastatina

(Adaptado de <http://medicine.iupui.edu/flockhart/table.htm>.)

mesmo substrato, em velocidades diferentes. A purificação das enzimas P450 e a clonagem do DNA complementar formam a base da classificação atual, baseada nas similaridades da sequência de aminoácidos. Foram descritas 74 famílias de genes CYP, das quais as três principais (CYP1, CYP2 e CYP3) estão envolvidas no metabolismo de fármacos no fígado humano. A Tabela 9.1 mostra exemplos de fármacos terapêuticos que são substratos para algumas isoenzimas P450 importantes. A oxidação dos fármacos pelo sistema mono-oxigenase P450 requer fármaco (substrato, "FH"), enzima P450, oxigênio molecular, NADPH e uma flavoproteína (NADPH-P450 redutase). O mecanismo envolve um ciclo complexo (Fig. 9.2), mas o resultado final da reação é bem simples, ou seja, a adição de um átomo de oxigênio (do oxigênio molecular) ao fármaco para formar um grupamento hidroxila (produto, "FOH"), enquanto o outro átomo de oxigênio é convertido em água.

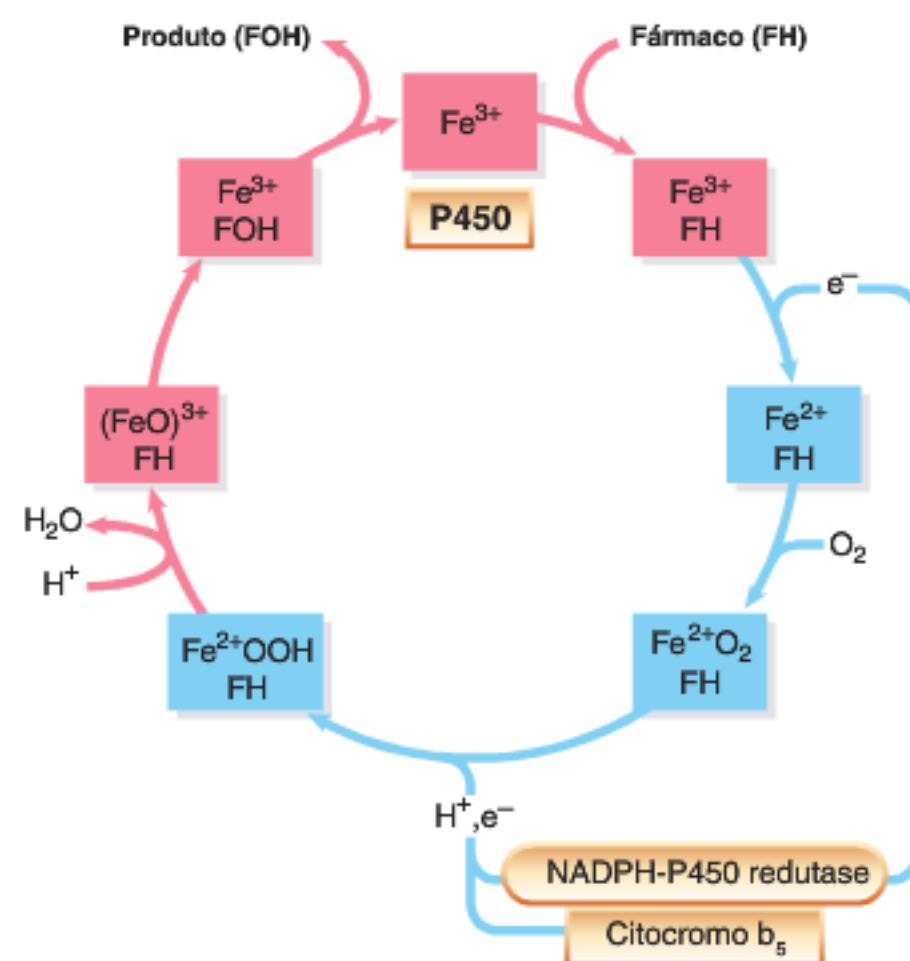


Fig. 9.2 O ciclo da mono-oxigenase P450. Cada retângulo rosa ou azul representa uma única molécula do citocromo P450 durante o ciclo catalítico. O ferro na P450 encontra-se ou no estado férrico (retângulos rosas) ou no estado ferroso (retângulos azuis). O P450, que contém ferro férrico (Fe^{3+}), combina-se com uma molécula do fármaco ("FH"); recebe um elétron da NADPH-P450 redutase, que reduz o ferro para Fe^{2+} ; combina-se com oxigênio molecular, um próton e um segundo elétron (da NADPH-P450 redutase ou do citocromo b_5) para formar um complexo Fe^{2+}O_2 -FH. Esse complexo se combina com outro próton para produzir água e o complexo oxeno férrico $(\text{FeO})^{3+}$ -FH. O $(\text{FeO})^{3+}$ extrai um átomo de hidrogênio do FH, com formação de um par de radicais livres de curta duração (ver texto), liberação do fármaco oxidado ("FOH") do complexo e regeneração da enzima P450.

▼ As enzimas P450 possuem propriedades espectrais únicas, e as formas reduzidas se combinam ao monóxido de carbono para formar um composto rosa (daí o “P”, do inglês *pink*) com picos de absorbância próximos a 450 nm (variando de 447 a 452 nm). O primeiro indício de que existem diversas formas de CYP veio da observação de que o tratamento de ratos com 3-metilcolantreno (3-MC), um agente indutor (ver adiante), causa um desvio na absorbância máxima de 450 para 448 nm — a isoforma da enzima induzida por 3-MC absorve o máximo de luz em um comprimento de onda menor que a enzima não induzida.

P450 e variação biológica

Existem variações importantes entre as espécies na expressão e na regulação das enzimas P450. Por exemplo, vias de ativação pelas quais determinadas aminas heterocíclicas da dieta (formadas quando a carne é cozida) originam produtos genotóxicos envolvem um membro da superfamília P450 (CYP1A2), que é constitutiva em seres humanos e ratos (que desenvolvem tumores do cólon após o tratamento com essas aminas), mas não em macacos *cinomolgus* (que não desenvolvem esses tumores). Essas diferenças entre as espécies apresentam implicações cruciais para o tipo de espécie a ser usada em testes de toxicidade e potencial carcinogênico durante o desenvolvimento de novos fármacos a serem usados em seres humanos.

Nas populações humanas existem fontes importantes de variação interindividual nas enzimas P450, que se revestem de grande importância terapêutica. Tais fontes incluem polimorfismos genéticos (sequências alternativas em um *locus* dentro da fita de DNA — os alelos — que persistem em uma população ao longo de diversas gerações; Cap. 11). Os fatores ambientais (Cap. 56) também são importantes, uma vez que inibidores e indutores enzimáticos estão presentes na dieta e no meio ambiente. Por exemplo, um componente do suco de toranja inibe o metabolismo de fármacos (com consequências potencialmente funestas, incluindo arritmias cardíacas; Cap. 56), enquanto a couve-de-bruxelas e a fumaça do cigarro induzem as enzimas P450. Componentes da erva-de-São-João (usada em medicina “alternativa” para tratar depressão, Cap. 46) induzem as isoenzimas CYP450 e a glicoproteína P (P-gp) (ver Cap. 8 e adiante; ver Henderson *et al.*, 2002).

Nem todas as reações de oxidação dos fármacos envolvem o sistema P450: muitos fármacos são metabolizados no plasma (p. ex., hidrólise do **suxametônio** pela colinesterase plasmática; Cap. 13), pulmão (p. ex., diversos prostanoides; Cap. 17) ou intestino (p. ex., **tiramina**, **salbutamol**; Caps. 14 e 27). O **etanol** (Cap. 48) é metabolizado por uma enzima citoplasmática solúvel, a álcool desidrogenase, além do CYP2E1. Outras enzimas independentes do P450 envolvidas na oxidação dos fármacos incluem a xantina oxidase, que inativa a **6-mercaptopurina** (Cap. 55) e a monoamino-oxidase, que inativa muitas aminas biologicamente ativas (p. ex., a **norepinefrina** [noradrenalina], **tiramina**, 5-hidroxitriptamina; Caps. 14 e 15).

As reações de hidrólise (p. ex., a da **aspirina**; Fig. 9.1) não envolvem as enzimas microsômicas hepáticas, mas em muitos tecidos ocorrem no plasma. Tanto as ligações do tipo éster (menos facilmente) quanto as do tipo amida são suscetíveis de hidrólise. As reações de redução são muito menos comuns do que as de oxidação, mas algumas são importantes. Por exemplo, a **varfarina** (Cap. 24) é inativada pela conversão de uma cetona para um grupo hidroxila pelo CYP2A6.

REAÇÕES DE FASE 2

As reações de fase 2 são sintéticas (“anabólicas”) e envolvem a conjugação, o que, via de regra, resulta em produtos inativos, embora existam exceções (p. ex., o metabólito sulfatado ativo do **minoxidil**, um ativador de canais de potássio usado para o tratamento de hipertensão grave; Cap. 22; **morfina-6-**

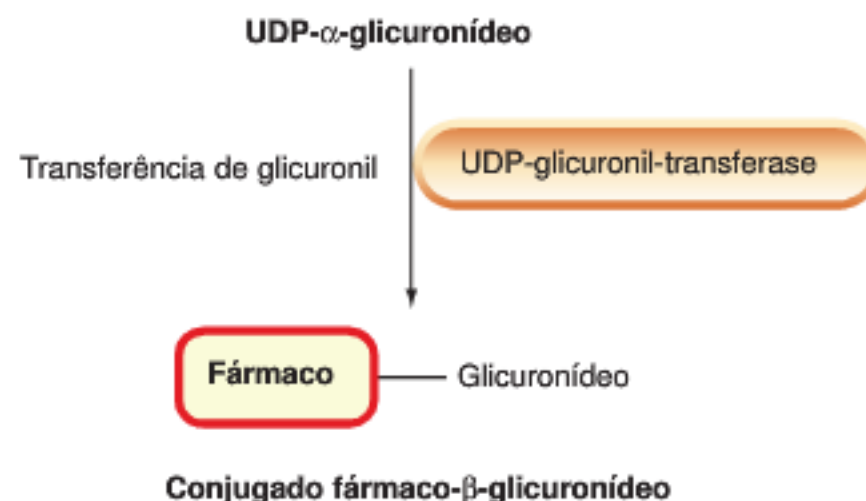


Fig. 9.3 A reação de conjugação de glicuronídeo. Um grupo glicuronil é transferido a partir da uridina difosfato de ácido glicurônico a uma molécula de fármaco.

glicuronídeo é um metabólito ativo da morfina, que está sendo desenvolvido como um agente analgésico [Cap. 41] — na administração aguda induz menos eventos de náusea e vômitos do que o fármaco original, talvez porque, em razão de sua maior polaridade, falhe em alcançar os centros do vômito). As reações da fase 2 também acontecem principalmente no fígado. Se a molécula de um fármaco tem um “gancho” adequado (p. ex., um grupo hidroxila, tiol ou amino) na molécula original ou em um produto resultante do metabolismo de fase 1, ela é suscetível à conjugação, ou seja, à ligação de um grupo substituinte. Os grupamentos envolvidos com mais frequência são o glicuronil (Fig. 9.3), sulfato, metil e acetil. O tripeptídeo glutatona pode conjugar fármacos ou seus metabólitos da fase 1 através de seu grupo sulfidríla, como na destoxificação do **paracetamol** (Fig. 57.1, p. 701). A formação de glicuronídeos envolve a formação de um composto fosfatado de alta energia, a uridina difosfato do ácido glicurônico (UDPGA), a partir do qual o ácido glicurônico é transferido para um átomo rico em elétrons (N, O ou S) no substrato, formando uma ligação amida, éster ou tiol. A UDP glicuronil-transferase, que catalisa essas reações, tem uma muito ampla especificidade de substrato, incluindo muitos fármacos e outras moléculas exógenas. Diversas substâncias endógenas importantes, como a bilirrubina e os corticosteroides suprarrenais, são conjugadas pelo mesmo sistema.

Nas reações de acetilação e metilação, a acetil-CoA e a S-adenosil metionina, respectivamente, atuam como os compostos doadores. Muitas dessas reações de conjugação ocorrem no fígado, mas outros tecidos, como os pulmões e rins, também estão envolvidos.

ESTEREOSELETIVIDADE

Muitos fármacos clinicamente importantes, como o **sotalol** (Cap. 21), a **varfarina** (Cap. 24) e a **ciclofosfamida** (Cap. 55), são misturas de estereoisômeros cujos componentes se diferenciam não apenas por seus efeitos farmacológicos, mas também por seu metabolismo, que pode seguir vias completamente diferentes (para uma revisão recente, Campo *et al.*, 2009). Diversas interações medicamentosas clinicamente importantes de fármacos envolvem inibição estereoespecífica do metabolismo de um fármaco por outro (Cap. 56). Em alguns casos, a toxicidade do fármaco está ligada principalmente a um dos estereoisômeros, e não necessariamente ao farmacologicamente ativo. Quando possível, as autoridades reguladoras insistem para que novos fármacos consistam em estereoisômeros puros para evitar tais complicações.¹

¹Sem dúvida uma boa ideia, embora se questione a utilidade de esforços direcionados para o desenvolvimento de substâncias “novas”, que na verdade são apenas os isômeros ativos de racematos bem conhecidos e seguros

INIBIÇÃO DO P450

Os inibidores do P450 diferem em sua seletividade para as diversas isoformas da enzima, sendo classificados pelo seu mecanismo de ação. Alguns fármacos competem pelo sítio ativo, mas não são, em si, substratos (p. ex., a **quinidina** é um inibidor competitivo potente do CYP2D6, mas não é substrato para ele). Os inibidores não competitivos incluem fármacos como o **cetoconazol**, que forma um firme complexo com a forma Fe^{3+} do ferro hêmico do CYP3A4, causando uma inibição não competitiva reversível. Os denominados inibidores baseados no mecanismo requerem oxidação por uma enzima P450. Exemplos incluem o contraceptivo oral **gestodeno** (CYP3A4) e o fármaco anti-helmíntico **dietilcarbamazina** (CYP2E1). Um produto da oxidação (p. ex., um provável intermediário epóxido do gestodeno) liga-se covalentemente à enzima, a qual depois se destrói ("inibição suicida"; para uma revisão mais completa, Pelkonen *et al.*, 2008). Muitas interações clinicamente importantes entre fármacos resultam de inibição das enzimas P450 (Cap. 56).

INDUÇÃO DE ENZIMAS MICROSSÔMICAS

Diversos fármacos, como **rifampicina** (Cap. 50), **etanol** (Cap. 48) e **carbamazepina** (Cap. 44), aumentam a atividade dos sistemas microssômicos de oxidação e conjugação quando administrados repetidamente. Muitas substâncias químicas carcinogênicas (p. ex., benzopireno, 3-metil clorantreno) também têm esse efeito, que pode ser substancial. A Figura 9.4 mostra um aumento de quase 10 vezes no metabolismo do benzopireno 2 dias após uma dose única. Esse efeito é denominado *indução* e é resultante da síntese aumentada e/ou redução da destruição das enzimas microssômicas — para mais detalhes, ver Park *et al.* (1996), Dickins (2004) e Pelkonen *et al.* (2008).

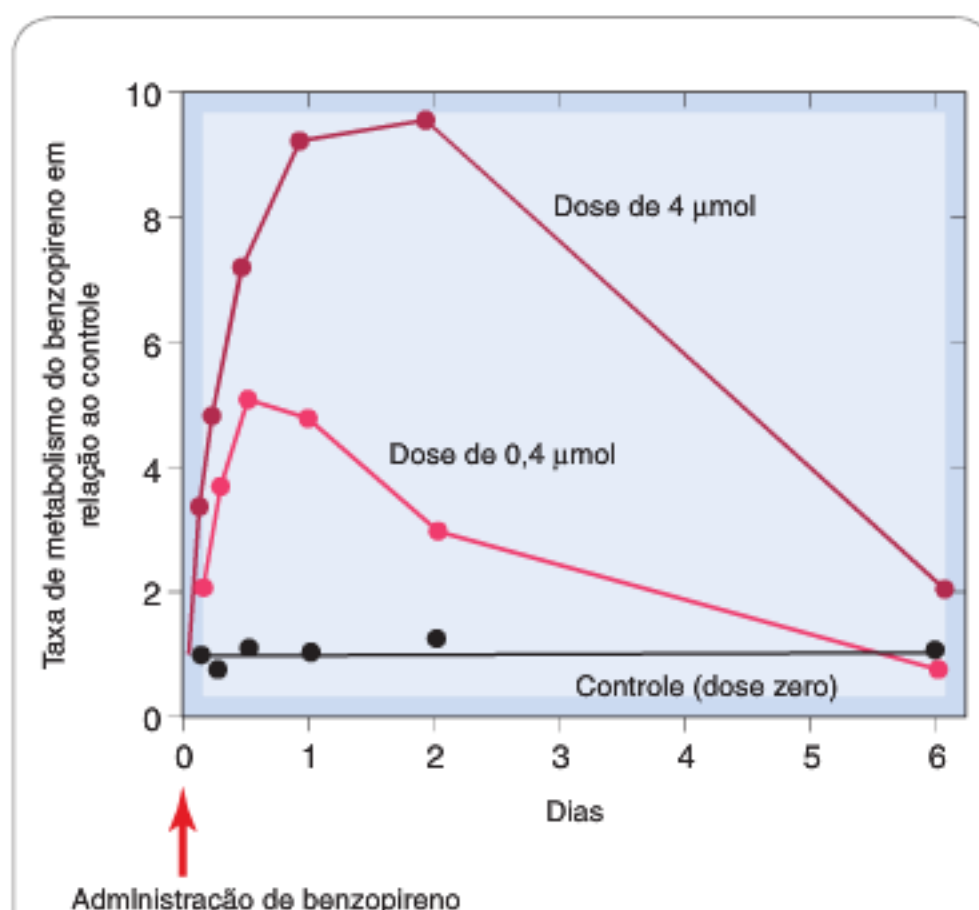


Fig. 9.4 Estimulação do metabolismo hepático do benzopireno. Foi administrado benzopireno (intraperitonealmente), a ratos jovens nas doses indicadas, e a atividade de metabolização do benzopireno por homogeneizados de fígado foi medida de tempos em tempos por até 6 dias. (De Conney A H *et al.* 1957 J Biol Chem 228:753.)

A indução enzimática pode aumentar a toxicidade e a capacidade carcinogênica de um fármaco (Park *et al.*, 2005), pois diversos metabólitos da fase 1 são tóxicos ou carcinogênicos: o paracetamol é exemplo importante de um fármaco com um metabólito altamente tóxico (Cap. 57).

O mecanismo da indução não está totalmente elucidado, mas é semelhante àquele envolvido na ação dos esteroides e outros hormônios que se ligam a receptores nucleares (Cap. 3). Os agentes indutores mais estudados são os hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (p. ex., 3-MC). Eles se unem ao domínio de ligação de ligantes de uma proteína solúvel, denominada receptor de hidrocarboneto aromático (Ah). Esse complexo é transportado para o núcleo por um translocador nuclear do receptor Ah, ligando-se aos elementos de resposta do receptor Ah no DNA, promovendo a transcrição do gene CYP1A1. Além de aumentar a transcrição, alguns agentes indutores (p. ex., o etanol, que induz o CYP2E1 em seres humanos) também estabilizam o RNAm ou a proteína P450.

METABOLISMO DE PRIMEIRA PASSAGEM (PRÉ-SISTÊMICO)

Alguns fármacos são eliminados com tanta eficácia pelo fígado ou parede intestinal que a quantidade que chega à circulação sistêmica é consideravelmente menor do que a absorvida. A isso se chama metabolismo de primeira passagem ou pré-sistêmico, que reduz a biodisponibilidade do fármaco (Cap. 8), mesmo quando ele é bem absorvido no intestino. O metabolismo pré-sistêmico é importante para muitos fármacos terapêuticos (a Tabela 9.2 mostra alguns exemplos), o que é problemático porque:

- é necessária uma dose muito maior do fármaco quando administrado oralmente do que por via parental
- ocorrem grandes variações individuais na extensão do metabolismo de primeira passagem (Cap. 56).

METABÓLITOS FARMACOLOGICAMENTE ATIVOS

Em alguns casos (Tabela 9.3), um fármaco só se torna farmacologicamente ativo depois de metabolizado. Por exemplo, a **azatioprina**, um imunossupressor (Cap. 26), é metabolizada originando **mercaptopurina**; o **enalapril**, um inibidor da enzima conversora de angiotensina (Cap. 22), é hidrolisado para a sua forma ativa, o **enalaprilate**. Tais fármacos, nos quais o composto original não é ativo, são chamados de *pró-fármacos*. Às vezes tais compostos são projetados deliberadamente para superar problemas relacionados com seu suprimento ao organismo (Cap. 8). O metabolismo pode alterar qualitativamente as ações farmacológicas de um fármaco. A **aspirina** inibe algumas funções das plaquetas e possui ação anti-inflamatória (Caps. 24 e 26). Ela é hidrolisada a ácido salicílico (Fig. 9.1), que possui atividade anti-inflamatória, mas não antiplaquetária. Em outros casos, os metabólitos possuem ações semelhantes às do fármaco ori-

Tabela 9.2 Exemplos de fármacos que sofrem eliminação de primeira passagem significativa

Aspirina	Metoprolol
Trinitrato de glicerila	Morfina
Dinitrato de isossorbida	Propranolol
Levodopa	Salbutamol
Lidocaína	Verapamil

Tabela 9.3 Alguns fármacos que produzem metabólitos ativos ou tóxicos

Inativos (pró-fármacos)	Fármaco ativo	Metabólito ativo	Metabólito tóxico	Ver Capítulo(s):
Azatioprina	→	Mercaptopurina		26
Cortisona	→	Hidrocortisona		32
Prednisona	→	Prednisolona		32
Enalapril	→	Enalaprilate		22
Zidovudina	→	Trisfosfato de zidovudina		51
Ciclofosfamida	→	Mostarda de fosforamida	→ Acroleína	55
	Diazepam	→ Nordiazepam	→ Oxazepam	43
	Morfina	→ Morfina 6-glicuronídeo		41
	Halotano	→	Ácido trifluoroacético	40
	Metoxiflurano	→	Fluoreto	40
	Paracetamol	→	N-Acetil-p-benzoquinonimina	26, 57

ginal (p. ex., os benzodiazepínicos, muitos dos quais formam metabólitos ativos de longa duração que causam a persistência da sedação por muito tempo depois que o fármaco original foi eliminado; Cap. 43). Também existem casos em que os metabólitos são responsáveis pela toxicidade. A hepatotoxicidade do **paracetamol** é um exemplo (Cap. 57) e a toxicidade para a bexiga da **ciclofosfamida**, causada por seu metabólito tóxico, a acroleína (Cap. 55), é outro. A toxicidade do metanol e do etilenoglicol advém dos metabólitos formados pela álcool desidrogenase. O envenenamento com esses agentes é tratado com a administração de etanol (ou um inibidor mais potente), que compete pelo centro ativo da enzima. O **dissulfiram** inibe o CYP2E1 e reduz substancialmente a formação de ácido trifluoroacético durante a anestesia com halotano, levantando a possibilidade intrigante de que poderia prevenir a hepatite por halotano (Kharasch, 2008).

Metabolismo dos fármacos



- As reações de fase I envolvem oxidação, redução e hidrólise:
 - geralmente formam produtos quimicamente mais reativos, que podem ser farmacologicamente ativos, tóxicos ou carcinogênicos
 - com frequência envolvem um sistema de monoaminoxigenases, no qual o citocromo P450 desempenha papel fundamental.
- As reações de fase II envolvem a conjugação (p. ex., glicuronidação) de um grupo reativo (geralmente inserido durante a reação de fase I) e normalmente levam à formação de produtos inativos e polares que são eliminados facilmente.
- Alguns produtos conjugados são eliminados pela bile, reativados no intestino e depois reabsorvidos ("circulação entero-hepática").
- A indução das enzimas P450 pode acelerar acentuadamente o metabolismo hepático de fármacos. Em consequência, pode haver aumento da toxicidade de fármacos que possuem metabólitos tóxicos.
- O metabolismo pré-sistêmico no fígado ou na parede intestinal reduz a biodisponibilidade de diversos fármacos quando são administrados por via oral.

ELIMINAÇÃO DE FÁRMACOS E SEUS METABÓLITOS

ELIMINAÇÃO BILIAR E CIRCULAÇÃO ÊNTERO-HEPÁTICA

As células hepáticas transferem diversas substâncias, inclusive fármacos, do plasma para a bile por meio de sistemas de transporte semelhantes aos do túbulo renal, incluindo transportadores de cátions (OCTs) e de ânions orgânicos (OATs) e glicoproteínas P (P-gp) (Cap. 8). Vários conjugados hidrofílicos de fármacos (especialmente glicuronídeos) são concentrados na bile e levados para o intestino, onde o glicuronídeo é hidrolisado, liberando o fármaco ativo novamente; o fármaco livre pode então ser reabsorvido e o ciclo se repetir (*circulação entero-hepática*). Esse processo cria um "reservatório" de fármaco recirculante que pode representar até cerca de 20% do total de fármaco presente no organismo, prolongando sua ação. Exemplos em que isso é importante incluem a **morfina** (Cap. 41) e **etinilestradiol** (Cap. 34). Diversos fármacos são eliminados pela bile em quantidades consideráveis. O **vecurônio** (um relaxante muscular não despolarizante; Cap. 13) é um exemplo de fármaco que é eliminado inalterado na bile. A **rifampicina** (Cap. 50) é absorvida no intestino e desacetilada lentamente, retendo sua atividade biológica. As duas formas são secretadas na bile, mas a forma desacetilada não é reabsorvida e, assim, com o passar do tempo, a maior parte do fármaco abandona o organismo nessa forma através das fezes.

ELIMINAÇÃO RENAL DE FÁRMACOS E SEUS METABÓLITOS

Existe muita diferença na velocidade com que os fármacos são eliminados pelos rins, variando desde a **penicilina** (Cap. 50), retirada quase completamente do sangue em uma única passagem pelos rins, até o **diazepam** (Cap. 43), que é depurado de modo extremamente lento. A maioria dos fármacos encontra-se entre esses dois extremos e os metabólitos são quase sempre retirados mais rapidamente do que o fármaco original. Três processos fundamentais são responsáveis pela eliminação renal dos fármacos:

1. filtração glomerular
2. secreção tubular ativa
3. difusão passiva através do epitélio tubular.

FILTRAÇÃO GLOMERULAR

Os capilares glomerulares permitem que moléculas de fármacos com peso molecular abaixo de 20.000 se difundam para o filtrado glomerular. Esses capilares são quase completamente impermeáveis à albumina plasmática (peso molecular de cerca de 68.000), mas a maioria dos fármacos — com exceção de macromoléculas como a **heparina** (Cap. 24) ou produtos biológicos (Cap. 59) — cruza a barreira livremente. Se um fármaco se liga à albumina plasmática, apenas o fármaco livre é filtrado. Se cerca de 98% de um fármaco, como a **varfarina** (Cap. 24), estiver ligado à albumina, a concentração no filtrado é de apenas 2% daquela do plasma e, conseqüentemente, a eliminação por filtração estará correspondentemente diminuída.

SECREÇÃO TUBULAR

Até 20% do fluxo plasmático renal é filtrado pelo glomérulo, deixando pelo menos 80% do fármaco que chega ao rim passar para os capilares peritubulares do túbulo proximal. Aqui, as moléculas dos fármacos são transferidas para a luz do túbulo por dois sistemas de transportadores independentes e relativamente não seletivos (Cap. 8). Um deles, o OAT, transporta fármacos ácidos (assim como diversos ácidos endógenos, como o ácido úrico), enquanto o outro veicula as bases orgânicas. A Tabela 9.4 apresenta alguns dos fármacos mais importantes transportados por esses dois sistemas. Os transportadores OAT podem mover moléculas de fármacos contra gradiente eletroquímico e, conseqüentemente, reduzir a concentração plasmática praticamente a zero, enquanto os OCTs facilitam o transporte a favor do gradiente eletroquímico. Como pelo menos 80% do fármaco que chega aos rins é apresentado ao transportador, a secreção tubular é potencialmente o mecanismo mais eficaz de eliminação renal de fármacos. Diferentemente da filtração glomerular, a transferência mediada por transportadores pode efetuar a depuração máxima de um fármaco, mesmo quando a maior parte dele está ligada a proteínas plasmáticas.² Apesar de cerca de 80% da **penicilina** (Cap. 50), por exemplo, estar ligada a proteínas plasmáticas e, portanto, só ser depurada lentamente pela filtração, o fármaco é removido quase completamente pela secreção tubular proximal e sua velocidade global de eliminação é bastante alta.

Muitos fármacos competem pelo mesmo sistema de transporte (Tabela 9.4), levando a interações medicamentosas. Como exemplo, a **probenecida** foi desenvolvida originalmente para prolongar a ação da penicilina, por retardo de sua secreção tubular.

DIFUSÃO ATRAVÉS DO TÚBULO RENAL

A água é reabsorvida conforme o líquido atravessa o túbulo e, por isso, o volume de urina produzida é de aproximada-

Tabela 9.4 Fármacos importantes e substâncias relacionadas secretados ativamente no túbulo proximal renal por transportadores OAT ou OCT

OCT	OAT
Ácido p-amino-hipúrico	Amilorida
Furosemida	Dopamina
Conjugados do ácido glicurônico	Histamina
Conjugados de glicina	Mepacrina
Indometacina	Morfina
Metotrexato	Petidina
Penicilina	Compostos de amônio quaternário
Probenecida	
Conjugados de sulfato	Quinina
Diuréticos tiazídicos	5-hidroxitriptamina (serotonina)
Ácido úrico	Triantereno

Tabela 9.5 Exemplos de fármacos que são eliminados praticamente inalterados na urina

Porcentagem	Fármacos eliminados
100-75	Furosemida, gentamicina, metotrexato, atenolol, digoxina
75-50	Benzilpenicilina, cimetidina, oxitetraciclina, neostigmina
~50	Propantelina, tubocurarina

mente 1% do volume do filtrado glomerular. Se o túbulo for livremente permeável às moléculas do fármaco, cerca de 99% do fármaco filtrado será reabsorvido passivamente a favor do gradiente de concentração resultante. Conseqüentemente, a eliminação dos fármacos lipossolúveis é mínima, enquanto fármacos polares, cuja permeabilidade tubular é baixa, permanecem na luz do túbulo, tornando-se progressivamente mais concentrados à medida que a água é reabsorvida. Fármacos polares tratados dessa forma incluem a **digoxina** e *antibióticos aminoglicosídeos*, constituindo um grupo relativamente pequeno, mas importante de fármacos (Tabela 9.5), que não são inativados pelo metabolismo, e a velocidade de eliminação renal é o principal fator determinante da duração de sua ação. Esses fármacos devem ser empregados com especial cautela em indivíduos cuja função renal esteja diminuída, incluindo idosos e pacientes com doença renal ou qualquer doença aguda grave (Cap. 56).

O nível de ionização de muitos fármacos — ácidos ou bases fracas — é pH-dependente e isso afeta profundamente sua eliminação renal. O efeito de aprisionamento iônico significa que uma base é excretada mais rapidamente em urina ácida, que favorece a forma carregada e inibe, assim, a reabsorção. Por outro lado, ácidos são eliminados mais rapidamente se a urina estiver alcalina (Fig. 9.5). A alcalinização da urina é usada para acelerar a eliminação de salicilato no tratamento de casos selecionados de superdosagem de aspirina.

²Como a filtração envolve o movimento isosmótico de água e solutos, ela não afeta a concentração do fármaco livre no plasma. Assim, o equilíbrio entre fármaco livre e ligado não é alterado, não havendo tendência para que o fármaco ligado se dissocie à medida que o sangue flui pelo capilar glomerular. Por conseqüência, a redução na velocidade de depuração de um fármaco pela filtração é diretamente proporcional à fração ligada. Isso não ocorre na secreção tubular ativa; a secreção pode diminuir muito pouco, mesmo que a maior parte do fármaco esteja ligada. Isso acontece porque o transportador transfere moléculas de fármaco desacompanhadas de água. Conforme as moléculas de fármaco livre são retiradas do plasma, a sua concentração plasmática livre cai, causando a dissociação da porção ligada à albumina. Conseqüentemente, 100% do fármaco, ligado e livre, ficam disponíveis para o transportador.

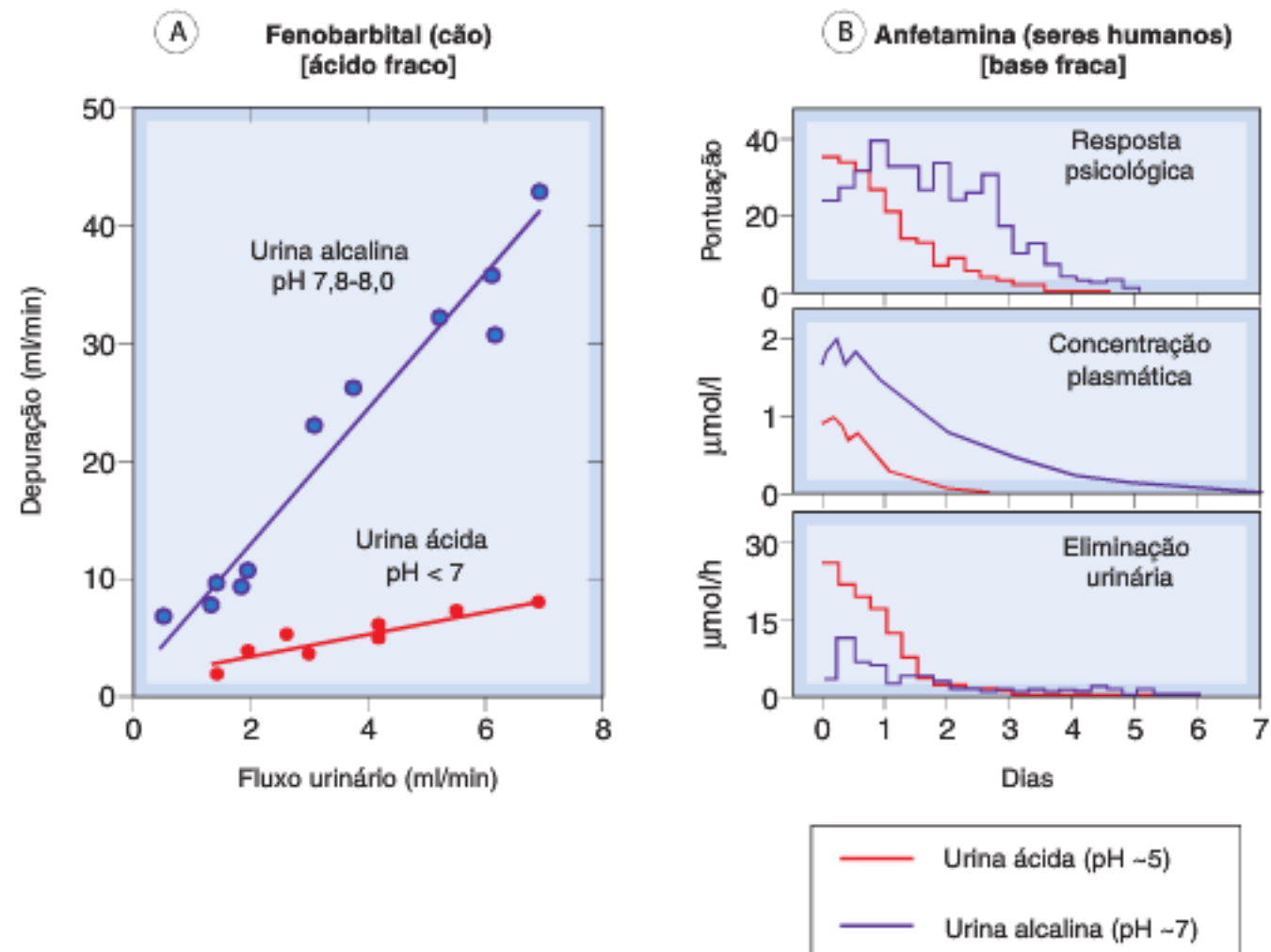


Fig. 9.5 Efeito do pH urinário na eliminação de fármacos. [A] Depuração do fenobarbital no cão em função do fluxo urinário. Como o fenobarbital é ácido, a alcalinização da urina aumenta sua eliminação em cerca de cinco vezes. **[B]** Eliminação da anfetamina em seres humanos. A acidificação da urina aumenta a velocidade de eliminação renal da anfetamina, reduzindo sua concentração plasmática e seus efeitos no estado mental do paciente. (Dados de Gunne & Anggard 1974 In: Torrell T et al. (eds) Pharmacology and pharmacokinetics. Plenum, New York.)

DEPURAÇÃO (CLEARANCE) RENAL

A eliminação de fármacos pelos rins é mais bem quantificada pela depuração (ou *clearance*) renal (CL_r), definida como o volume de plasma que contém a quantidade da substância removida pelos rins na unidade de tempo. Ela é calculada a partir da concentração plasmática, C_p , da concentração urinária, C_u , e da velocidade do fluxo urinário, V_u , através da seguinte equação:

$$CL_r = \frac{C_u \times V_u}{C_p}$$

O CL_r varia muito para os diversos fármacos, desde menos de 1 ml/min até o máximo teórico dado pelo fluxo plasmático renal, que é de aproximadamente 700 ml/min, medido pela depuração do ácido *p*-amino-hipúrico (PAH) (a eliminação renal de PAH é próxima de 100%).

Eliminação de fármacos pelo rim

- A maioria dos fármacos atravessa livremente o filtro glomerular, a não ser que apresentem uma extensa ligação com proteínas plasmáticas.
- Muitos fármacos, especialmente os ácidos e bases fracas, são secretados ativamente para o interior do túbulo renal, sendo eliminados mais rapidamente.
- Fármacos lipossolúveis são reabsorvidos passivamente por difusão no túbulo, não sendo eficientemente eliminados na urina.
- Devido à partição pelo pH, ácidos fracos são eliminados mais rapidamente em urina alcalina e vice-versa.
- Diversos fármacos importantes são removidos predominantemente por eliminação renal, podendo causar toxicidade em idosos e pacientes com doença renal.

REFERÊNCIAS E LEITURA ADICIONAL

Leitura adicional geral

- Nassar, A.F., 2009. Drug Metabolism Handbook: Concepts and Applications. Wiley-Blackwell, Hoboken, NJ. (Livro escrito por vários autores que tem como público-alvo os cientistas de bancada; não é útil para cientistas da indústria farmacêutica)
- Testa, B., Krämer, S.D., 2009. The biochemistry of drug metabolism. Wiley-VCH, Weinheim. (Trabalho de referência em dois volumes)

Metabolismo dos fármacos

- Anzenbacher, P. (Ed.), 2007. Special issue: cytochrome P450. BBA general subjects 1770 (3), 313–494. (Contém seções sobre os mecanismos e princípios; detalhes estruturais e biofísica; substratos, especificidade e regulação dos tecidos; implicações clínicas)

- Campo, V.L., Bernardes, L.S.C., Carvalho, I., 2009. Stereoselectivity in drug metabolism: molecular mechanisms and analytical methods. Curr. Drug Metab. 10, 188–205.
- Coon, M.J., 2005. Cytochrome P450: nature's most versatile biological catalyst. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 45, 1–25. (Resume cada etapa dos ciclos de reação do P450 e de redutase)
- Kharasch, E.D., 2008. Adverse drugs reactions with halogenated anesthetics. Clin. Pharmacol. Ther. 84, 158–162. (Essa revisão enfoca os efeitos adversos atribuídos ao metabolismo anestésico)
- Kinirons, M.T., O'Mahony, M.S., 2004. Drug metabolism and ageing. Br. J. Clin. Pharmacol. 57, 540–544. (Revisões sobre as alterações na metabolização de fármacos relacionadas com a idade)

Indução e inibição da enzima P450

Dickins, M., 2004. Induction of cytochromes P450. *Curr. Top. Med. Chem.* 4, 1745–1766. (*Avanços recentes*)

Henderson, L., Yue, Q.Y., Bergquist, C., et al., 2002. St John's wort (*Hypericum perforatum*): drug interactions and clinical outcomes. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 54, 349–356. (*Revisões sobre a indução das isoenzimas de CYP450 e da glicoproteína P por constituintes presentes nesse fitoterápico*)

Pelkonen, O., Turpeinen, M., Hakkola, J. et al., 2008. Inhibition and induction of human cytochrome P450 enzymes: current status. *Arch. Toxicol.* 82, 667–715. (*Revisão*)

Eliminação de fármacos

Ito, S., 2000. Drug therapy: drug therapy for breast-feeding women. *N. Engl. J. Med.* 343, 118–126

Keppler, D., König, J., 2000. Hepatic secretion of conjugated drugs and endogenous substances. *Semin. Liver Dis.* 20, 265–272. (*“As bombas exportadoras conjugadas da família das proteínas de multirresistência a fármacos (MRP) medeiam a secreção ATP-dependente de conjugados aniônicos através da membrana canalicular e basolateral dos hepatócitos para a bile e o sangue dos sinusoides, respectivamente. Substâncias lipofílicas xenobióticas e endógenas podem ser conjugadas com glutathione, glicuronato, sulfato ou outros grupos carregados negativamente, e assim se tornarem substratos para as bombas exportadoras da família MRP”*)

Kusuhara, H., Sugiyama, Y., 2009. In vitro–in vivo extrapolation of transporter-mediated clearance in the liver and kidney. *Drug Metab. Pharmacokinet.* 24, 37–52. (*Revisão*)

Farmacocinética

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Neste capítulo explica-se a importância da análise farmacocinética, apresentando-se uma abordagem simples do assunto. Explicamos como a depuração de um fármaco determina a sua concentração plasmática no estado de equilíbrio quando administrado a uma velocidade constante, e como as características de absorção e distribuição (consideradas no Cap. 8) mais as de metabolismo e excreção (discutidas no Cap. 9) determinam a evolução temporal da concentração do fármaco no plasma sanguíneo durante e após sua administração. Discutem-se os efeitos de diferentes esquemas posológicos sobre a evolução temporal da concentração plasmática do fármaco. A farmacocinética populacional será mencionada resumidamente e a seção final considerará as limitações do estudo farmacocinético.

INTRODUÇÃO: DEFINIÇÃO E APLICAÇÕES DA FARMACOCINÉTICA

A farmacocinética pode ser definida como a medida e interpretação formal de alterações temporais nas concentrações de um fármaco em uma ou mais regiões do organismo em relação à dose administrada ("o que o organismo faz com o fármaco"). Isso a distingue da farmacodinâmica ("o que o fármaco faz com o organismo", ou seja, eventos consequentes à interação do fármaco com o seu receptor e outros sítios primários de ação). Essa distinção é útil, embora as palavras causem descontentamento aos puristas etimológicos. A palavra "farmacodinâmica" teve sua primeira citação em um dicionário em 1890 ("relacionada com os poderes ou efeitos dos fármacos"), enquanto os estudos farmacocinéticos só se tornaram possíveis com o desenvolvimento de técnicas analíticas físico-químicas sensíveis, específicas e acuradas, especialmente a cromatografia e a espectrometria de massa, para a medida das concentrações do fármaco nos fluidos biológicos, o que só ocorreu na segunda metade do século XX. A evolução temporal da concentração de um fármaco após a sua administração depende dos processos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção, que foram considerados de maneira qualitativa nos Capítulos 8 e 9.

Na prática, a farmacocinética usualmente tem como foco as concentrações do fármaco no *plasma sanguíneo*, que é facilmente obtido por venopunção, pois assume-se que as concentrações plasmáticas apresentem uma relação clara com as concentrações do fármaco no líquido extracelular que envolve as células que expressam receptores e outros alvos com os quais as moléculas do fármaco interagem. Isso baseia o que é denominado a *estratégia de concentração-alvo*. A variação individual (Cap. 56) em resposta a uma determinada dose de um fármaco é frequentemente maior que a variabilidade da concentração plasmática àquela dose. Assim, as concentrações plasmáticas (C_p) são úteis nos estágios iniciais do desenvolvimento de um fármaco (ver adiante). No caso de alguns fármacos, as concentrações plasmáticas também são utilizadas na prática clínica de rotina para individualizar a dose, de modo a obter o efeito terapêutico desejado, ao

mesmo tempo em que os efeitos adversos são minimizados em cada paciente, uma abordagem denominada *monitoração terapêutica do fármaco* (frequentemente abreviada como MTF — ver a Tabela 10.1, que exemplifica alguns fármacos para os quais foi estabelecida uma faixa terapêutica de concentração plasmática). As concentrações do fármaco em outros fluidos corporais (p. ex., urina¹, saliva, líquido cefalorraquidiano, leite) podem trazer informações adicionais e úteis em algumas situações específicas.

A interpretação formal dos dados farmacocinéticos consiste em colocar em gráfico os dados de concentração *versus* tempo em um modelo teórico e determinar os parâmetros que descrevem o comportamento observado. Esses parâmetros podem, então, ser usados para ajustar o esquema posológico para atingir uma concentração plasmática alvo estabelecida inicialmente a partir de experiências farmacológicas em células, tecidos ou animais de laboratório, e modificadas com base na farmacologia humana, caso necessário. Algumas características farmacocinéticas descritivas podem ser observadas diretamente ao se inspecionar a evolução temporal da concentração do fármaco no plasma após a sua administração — exemplos importantes² compreendem a *concentração plasmática máxima* após a administração de uma determinada dose de um fármaco de uma maneira definida ($C_{máx}$) e o *tempo* ($T_{máx}$) decorrido entre a administração do fármaco e a obtenção de $C_{máx}$. Outros parâmetros farmacocinéticos são estimados matematicamente a partir de dados experimentais; exemplos incluem o *volume de distribuição* (V_d) e a *taxa de depuração* ou *clearance* (CL), conceitos que foram introduzidos nos Capítulos 8 e 9, respectivamente, e que serão tratados novamente a seguir.

APLICAÇÕES DA FARMACOCINÉTICA

O conhecimento da farmacocinética é fundamental para o desenvolvimento de fármacos, tanto para se entender os testes pré-clínicos de toxicidade e toda a farmacologia animal,³ quanto para decidir sobre o esquema posológico apropriado para ser empregado em ensaios clínicos para testar a sua eficácia (Cap. 60). As agências responsáveis pela regulação do uso de fármacos precisam da informação farmacocinética detalhada pelos mesmos motivos, e devem entender os princípios de *biodisponibilidade* e *bioequivalência* (Cap. 8) para tomar decisões sobre a concessão de licenças para versões genéricas do fármaco após término da proteção da patente. Um entendimento dos princípios gerais da farmacocinética é importante para os clínicos, que precisam entender como se chegou às recomendações de dosagens para os fármacos

¹Em dado momento a farmacologia *clínica* se tornou tão associada à determinação de fármacos na urina que os boatos eram que os farmacologistas clínicos eram os novos alquimistas — que eles tinham transformado urina em passagens de avião...

²Importantes, pois os efeitos adversos relacionados com a dose quase sempre ocorrem próximo à $C_{máx}$.

³Por exemplo, as doses usadas em animais de experimentação precisam ser, em geral, muito maiores que as doses humanas (na base de 'unidade de peso corporal'), pois via de regra o metabolismo de fármacos é muito mais rápido em roedores.

Tabela 10.1 Exemplos de fármacos para os quais é empregada clinicamente a monitoração terapêutica do fármaco (MTF)

Categoria	Exemplo(s)	Capítulo(s)
Imunossupressores	Ciclosporina, tacrolimo	26
Cardiovascular	Digoxina	21
Respiratório	Teofilina	16, 27
SNC	Lítio, alguns fármacos antiepilépticos	46, 44
Antibacteriana	Aminoglicosídeos	50
Antineoplásicos	Metotrexato	55

licenciados para que os mesmos sejam utilizados de modo adequado. Os clínicos também precisam entender os princípios da farmacocinética para identificar e avaliar possíveis interações medicamentosas (Cap. 56). Eles também precisam ser capazes de interpretar as concentrações do fármaco para MTF e para ajustar o esquema posológico de maneira racional. Em especial, para o tratamento de pacientes em estado muito grave, os clínicos frequentemente precisam individualizar o esquema posológico dependendo da rapidez com que se precisa alcançar uma concentração plasmática terapêutica e do comprometimento da depuração do fármaco por causa de doença renal ou hepática.

OBJETIVO DESTE CAPÍTULO

Os objetivos deste capítulo são: familiarizar o leitor com o significado de parâmetros farmacocinéticos importantes; explicar como a depuração total de um fármaco determina a sua concentração plasmática no estado de equilíbrio; apresentar um modelo simples no qual o organismo é representado como um único compartimento bem homogeneizado, de volume V_d , que descreve a situação antes de o estado de equilíbrio ser alcançado em termos de meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$); considerar algumas situações nas quais o modelo simples não é adequado, sendo necessário um modelo de dois compartimentos ou um modelo no qual a depuração varia de acordo com a concentração do fármaco ("cinética não linear"); mencionar brevemente o assunto cinética populacional; e, por fim, considerar algumas limitações inerentes à abordagem farmacocinética. Informações mais detalhadas podem ser obtidas em Atkinson *et al.* (2002), Birkett (2002), Jambhekar e Breen (2009) e Rowland e Tozer (2010).

ELIMINAÇÃO DE FÁRMACOS EXPRESSA EM TERMOS DE DEPURAÇÃO

O conceito de *depuração* (*clearance*) foi introduzido em 1929 como uma forma de expressar a taxa de excreção de ureia em humanos adultos, em termos de volume de sangue livre de ureia em 1 minuto. A depuração de um fármaco pode ser definida de maneira análoga, como o volume de plasma do qual todas as moléculas do fármaco precisariam ser removidas por unidade de tempo para alcançar a taxa global de eliminação do fármaco do organismo. Subsequentemente, como mencionado no Capítulo 9, a depuração da creatinina, em vez da de ureia, se tornou a medida clínica de rotina para indicar o estado de função renal por melhor refletir a taxa de filtração glomerular. Van Slyke introduziu a equação mostrada no Capítulo 9 para estimar a depuração renal (CL_{ren}).

A equação segue a lei de conservação das massas e é apresentada como:

$$CL_{ren} = \frac{C_u V_u}{C_p} \quad (10.1)$$

onde C_u é a concentração urinária da substância de interesse (tanto endógena, como ureia ou creatinina, como exógena, como é o caso de um fármaco administrado), C_p é a concentração da substância no plasma, e V_u a taxa de fluxo urinário em unidades de volume/tempo. C_u e C_p são expressas nas mesmas unidades de massa/unidade de volume (p. ex., mg/l), de forma que as unidades podem ser canceladas e CL_{ren} possui a mesma unidade que V_u , ou seja, volume/unidade de tempo — por exemplo, ml/min ou l/h.

A depuração total de um fármaco (CL_{tot}) é um parâmetro farmacocinético fundamental que descreve a eliminação de um fármaco. Ela é definida como o volume de plasma que contém a quantidade total do fármaco que foi removido do organismo por todas as vias em uma dada unidade de tempo. A depuração total corresponde à soma das taxas de depuração por cada mecanismo envolvido na eliminação do fármaco, usualmente depuração renal (CL_{ren}) e metabólica (CL_{met}) mais qualquer outra via de eliminação adicional (fezes, respiração etc.). Ela relaciona a taxa de eliminação de um fármaco (em unidades de massa/unidade de tempo) com a C_p :

$$\text{Taxa de eliminação do fármaco} = C_p \times CL_{tot} \quad (10.2)$$

A depuração de um fármaco pode ser determinada para um único indivíduo pela medida da concentração plasmática do fármaco (p. ex., em mg/l) em intervalos preestabelecidos durante uma infusão intravenosa constante (p. ex., fornecendo X mg do fármaco por hora), até que um estado de equilíbrio seja alcançado (Fig. 10.1A). No estado de equilíbrio, a taxa de entrada no organismo é igual à taxa de eliminação, assim:

$$X = C_{eq} \times CL_{tot} \quad (10.3)$$

Reorganizando essa equação:

$$CL_{tot} = \frac{X}{C_{eq}} \quad (10.4)$$

onde C_{eq} é a concentração plasmática no estado de equilíbrio e CL_{tot} está em unidades de volume/tempo (l/h no exemplo dado).

Para muitos fármacos, a depuração em um dado indivíduo é a mesma para doses diferentes (pelo menos para as doses usadas terapeuticamente — mas leia a seção sobre cinética de saturação a seguir para ver as exceções). Logo, o conhecimento da depuração permite calcular velocidade de administração necessária para atingir a concentração plasmática no estado de equilíbrio ("alvo") desejada a partir da equação 10.3.

A CL_{tot} também pode ser estimada pela medida da concentração plasmática em intervalos estabelecidos a partir de uma única dose intravenosa em *bolus* de, digamos, Q mg (Fig. 10.1B):

$$CL_{tot} = \frac{Q}{AUC_{0-\infty}} \quad (10.5)$$

onde $AUC_{0-\infty}$ corresponde à área sob a curva inteira⁴ relacionando C_p com o tempo após a dose *em bolus* administrada no tempo $t = 0$ (ver Cap. 8 e Birkett, 2002, para uma explicação mais completa sobre $AUC_{0-\infty}$).

⁴A área é obtida por integração desde tempo = 0 até tempo = ∞ e é denominada $AUC_{0-\infty}$ (onde AUC = *area under the curve*). A área sob a curva possui unidades de tempo — na abscissa — multiplicado pela concentração (massa/volume) — na ordenada; assim, como seria de esperar, $CL = Q/AUC_{0-\infty}$ tem dimensão volume/tempo.

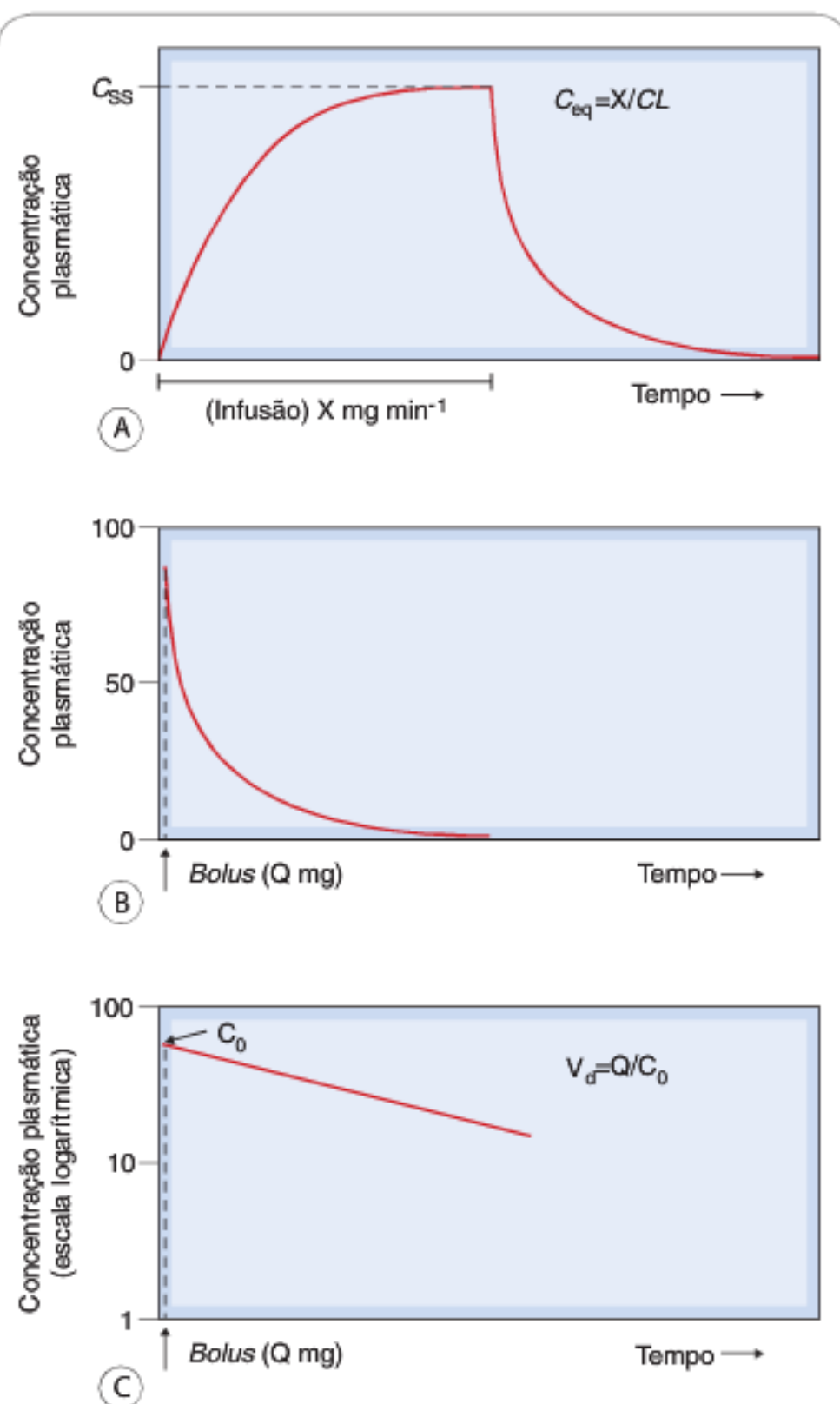


Fig. 10.1 Curvas concentração plasmática de fármaco versus tempo. [A] Durante uma infusão intravenosa constante a uma velocidade de $X \text{ mg/min}$, indicada pela barra horizontal, a concentração plasmática (C) vai de zero ao valor de estado de equilíbrio (C_{eq}); quando a infusão é interrompida, C declina em direção a zero. [B] Após uma administração intravenosa em *bolus* ($Q \text{ mg}$), a concentração plasmática aumenta abruptamente e então se reduz em direção a zero. [C] Dados do painel B plotados com a concentração plasmática em escala logarítmica. A linha reta indica que a concentração declina exponencialmente. A extrapolação para a ordenada no tempo zero fornece uma estimativa de C_0 , a concentração no tempo zero e, consequentemente, de V_d , o volume de distribuição.

Observe que essas estimativas de CL_{tot} , diferentemente das estimativas baseadas na constante de velocidade ou na meia-vida (ver adiante), não dependem de nenhum modelo compartimental específico.

MODELO DE COMPARTIMENTO ÚNICO

Considere um modelo altamente simplificado de um ser humano consistindo em um único compartimento bem homogeneizado, de volume V_d (volume de distribuição), no qual uma quantidade de fármaco Q é introduzida rapidamente por injeção intravenosa, e do qual ele pode escapar sendo metabolizado ou sendo excretado (Fig. 10.2). Para a maior parte dos fármacos, V_d é um volume aparente e não o volume de um compartimento anatômico. Ele relaciona a

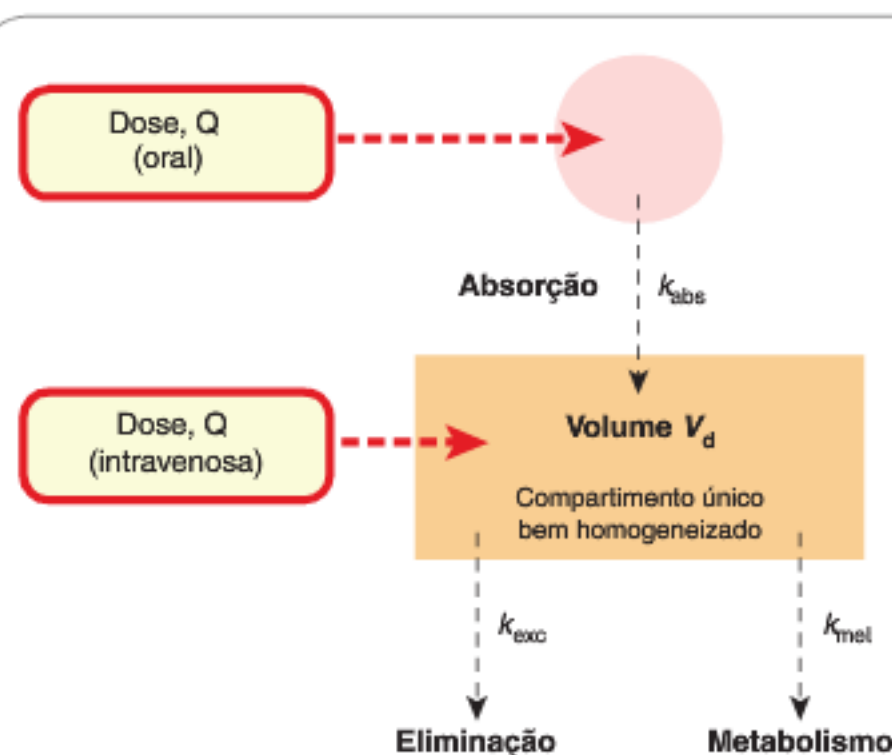


Fig. 10.2 Modelo farmacocinético de compartimento único. Esse modelo é aplicável quando a concentração plasmática cai exponencialmente após a administração do fármaco (como na Fig. 10.1).

quantidade total do fármaco no organismo à sua concentração no plasma (Cap. 8). A quantidade do fármaco no organismo quando ele é administrado em *bolus* único é igual à dose administrada Q . Logo, a concentração inicial, C_0 , será dada por:

$$C_0 = \frac{Q}{V_d} \quad (10.6)$$

Na prática, C_0 é estimada pela extrapolação de uma porção linear de um gráfico semilogarítmico de C_p versus tempo em direção ao seu intercepto no tempo 0 (Fig. 10.1C). C_p em um dado tempo t depende da taxa de eliminação do fármaco (i. e., da sua depuração total, CL_{tot}), assim como da dose e de V_d . Muitos fármacos apresentam uma *cinética de primeira ordem*, na qual a taxa de eliminação é diretamente proporcional à concentração do fármaco. Esta, então, decai exponencialmente (Fig. 10.3), sendo descrita pela equação:

$$C_{(t)} = C_{(0)} \exp \left(-\frac{CL_{tot}}{V_d} t \right) \quad (10.7)$$

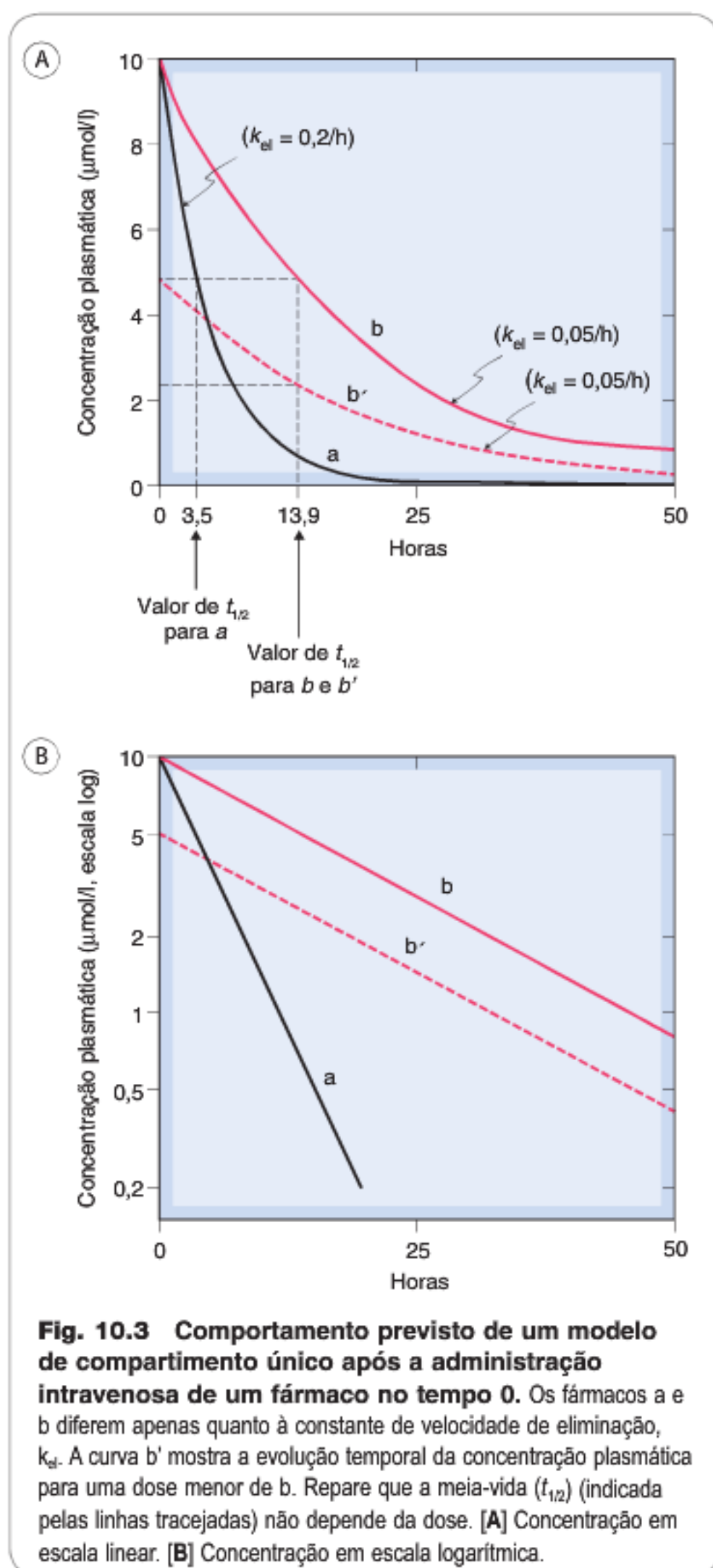
Em termos logarítmicos:

$$\ln C_{(t)} = \ln C_{(0)} - \frac{CL_{tot}}{V_d} t \quad (10.8)$$

Colocando em gráfico C_t em escala logarítmica contra t (em uma escala linear), o resultado é uma reta com inclinação $-CL_{tot}/V_d$. O inverso dessa inclinação (CL_{tot}/V_d) é a *constante de velocidade de eliminação* k_{el} , que tem unidade de $(\text{tempo})^{-1}$. Ela representa a *fração* do fármaco no organismo eliminado por unidade de tempo. Por exemplo, se a constante é de $0,1 \text{ h}^{-1}$, significa que em cada hora elimina-se um décimo do fármaco remanescente no organismo.

A *meia-vida de eliminação*, $t_{1/2}$, é um parâmetro mais fácil de ser concebido e é inversamente relacionado à k_{el} . Compreende o tempo decorrido para que a C_p seja reduzida em 50%, e é igual a $\ln 2/k_{el}$ ($= 0,693/k_{el}$). A meia-vida plasmática é, portanto, determinada por V_d e por CL_{tot} . Isso permite prever o que acontecerá após o início da administração do fármaco antes que o estado de equilíbrio seja alcançado e após o término da sua administração, enquanto a C_p cai em direção a zero.

Quando um modelo de compartimento único pode ser aplicado, a concentração do fármaco no plasma se aproxima



exponencialmente do valor de estado de equilíbrio durante uma infusão constante (Fig. 10.1A). Quando a infusão é interrompida, a concentração cai de maneira exponencial em direção a zero: após uma meia-vida, a concentração cairá para metade da concentração inicial; após duas meias-vidas, ela cairá a um quarto da concentração inicial; após três meias-vidas, a um oitavo; e assim por diante. É intuitivamente óbvio que, quanto mais longa a meia-vida, mais longa a permanência do fármaco no organismo após interrupção da administração do mesmo. É menos óbvio, mas tão verdadeiro quanto, que durante a administração crônica do fármaco, quanto mais longa a meia-vida, mais tempo será necessário para que o mesmo atinja o valor de estado de equilíbrio: uma meia-vida para alcançar 50% do valor de estado de equilíbrio, duas para alcançar 75%, três para alcançar 87,5%, e assim por diante. Essa é uma informação extremamente importante para que o clínico decida como iniciar um tratamento. Se o fármaco em questão possuir uma meia-

vida de aproximadamente 24 horas, por exemplo, serão necessários de 3 a 5 dias para se aproximar da concentração de estado de equilíbrio durante uma infusão a uma velocidade constante. Caso isso seja muito lento para uma determinada condição clínica, uma *dose de ataque* poderá ser utilizada para atingir uma concentração terapêutica do fármaco mais rapidamente (ver adiante). A quantidade de tal dose é determinada pelo volume de distribuição (equação 10.6).

EFEITOS DE ADMINISTRAÇÕES REPETIDAS

Os fármacos são geralmente administrados em doses repetidas, em vez de injeções únicas ou infusão constante. Injeções repetidas (cada uma com dose Q) constituem um padrão mais complicado do que a elevação exponencial suave observada durante uma infusão intravenosa, mas o princípio é o mesmo (Fig. 10.4). A concentração aumentará até atingir uma concentração de estado de equilíbrio média com uma evolução temporal aproximadamente exponencial, mas irá oscilar (com uma amplitude Q/V_d). Quanto menores e mais frequentes forem as doses, mais essa situação se aproximará da observada com uma infusão contínua, e menores serão as oscilações na concentração. Entretanto, o esquema posológico exato não afeta a concentração de estado de equilíbrio média, ou a velocidade na qual ela é alcançada. Na prática, um estado de equilíbrio é alcançado após três a cinco meias-vidas. O estado de equilíbrio pode ser alcançado mais rapidamente iniciando-se com uma dose maior, como citado anteriormente. Essa dose de ataque é eventualmente utilizada no início do tratamento com um fármaco que apresenta uma meia-vida longa em face da urgência da condição clínica, como pode ser o caso ao se tratar de arritmias cardíacas com fármacos como **amiodarona** ou **digoxina** (Cap. 21) ou iniciar uma anticoagulação com **heparina** (Cap. 24).

EFEITOS DA VARIAÇÃO NA VELOCIDADE DE ABSORÇÃO

Se o fármaco for absorvido lentamente do intestino ou do local de injeção para o plasma, o efeito é o mesmo (em termos de um modelo compartimental) que o observado durante uma infusão lenta a uma velocidade variável na corrente sanguínea. Para o propósito de uma modelagem cinética, a transferência do fármaco do local de administração para o compartimento central pode ser representada por uma constante de velocidade, k_{abs} (Fig. 10.2). O modelo assume que a velocidade de absorção é diretamente proporcional, em qualquer momento, à quantidade do fármaco que ainda não foi absorvida, que é, no melhor dos casos, uma estimativa grosseira da realidade. O efeito de uma absorção lenta sobre o aumento e a redução da concentração plasmática é mostrado na Figura 10.5. As curvas mostram o efeito de diferentes tempos de absorção da mesma quantidade de fármaco. Em cada caso, o fármaco é absorvido completamente, mas a concentração de pico aparece mais tardiamente, sendo mais baixa e menos acentuada quando a absorção é lenta. Em um caso limite, uma forma de administração que libere o fármaco a uma velocidade constante à medida que ele percorre o íleo (Cap. 8) aproxima-se de uma infusão em velocidade constante. Após o término da absorção, a concentração plasmática declina com a mesma meia-vida, independentemente da velocidade de absorção.

▼ Para o tipo de modelo farmacocinético discutido aqui, a área sob a curva de concentração plasmática *versus* tempo (AUC) é diretamente proporcional à quantidade total do fármaco introduzida no compartimento plasmático, independentemente da velocidade com a qual ele entrou. Uma absorção incompleta, ou a destruição pelo metabolismo de primeira passagem antes de o fármaco chegar ao compartimento plasmático, reduz a AUC após administração oral (Cap. 8). No entanto, alterações na velocidade de absorção não afetam a AUC. Mais uma vez, é importante observar que após a absorção ser completa, a relação entre

Fig. 10.4 Comportamento previsto de um modelo de compartimento único com a administração contínua ou intermitente de um fármaco.

A curva suave A mostra o efeito da infusão contínua durante 4 dias; a curva B representa a mesma quantidade total do fármaco administrada em oito doses iguais; e a curva C representa a mesma quantidade total do fármaco administrada em quatro doses iguais. O fármaco tem uma meia-vida de 17 horas e um volume de distribuição de 20 litros. Repare que, em cada caso, uma concentração de equilíbrio constante é atingida depois de 2 dias (cerca de três meias-vidas) e que a concentração média atingida no equilíbrio é a mesma para os três esquemas de administração.

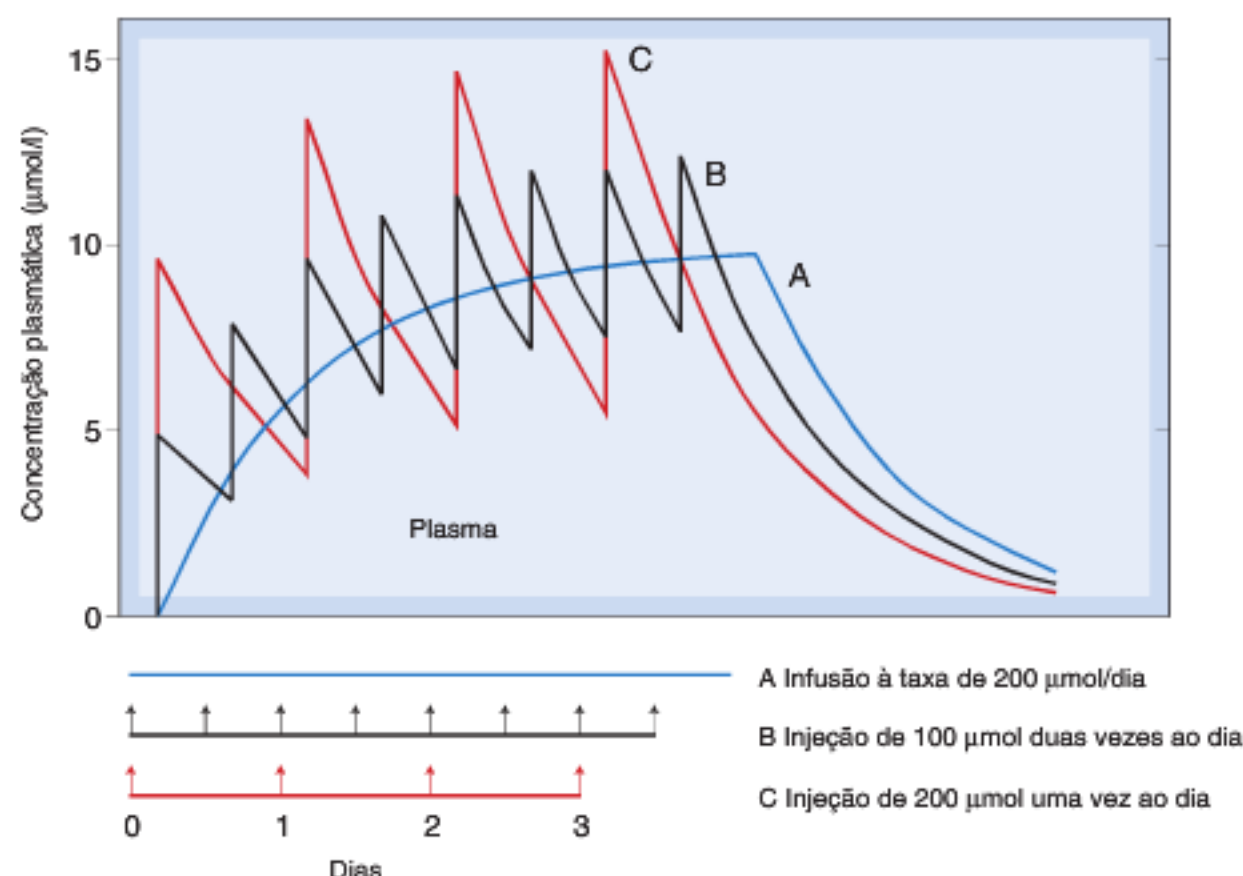
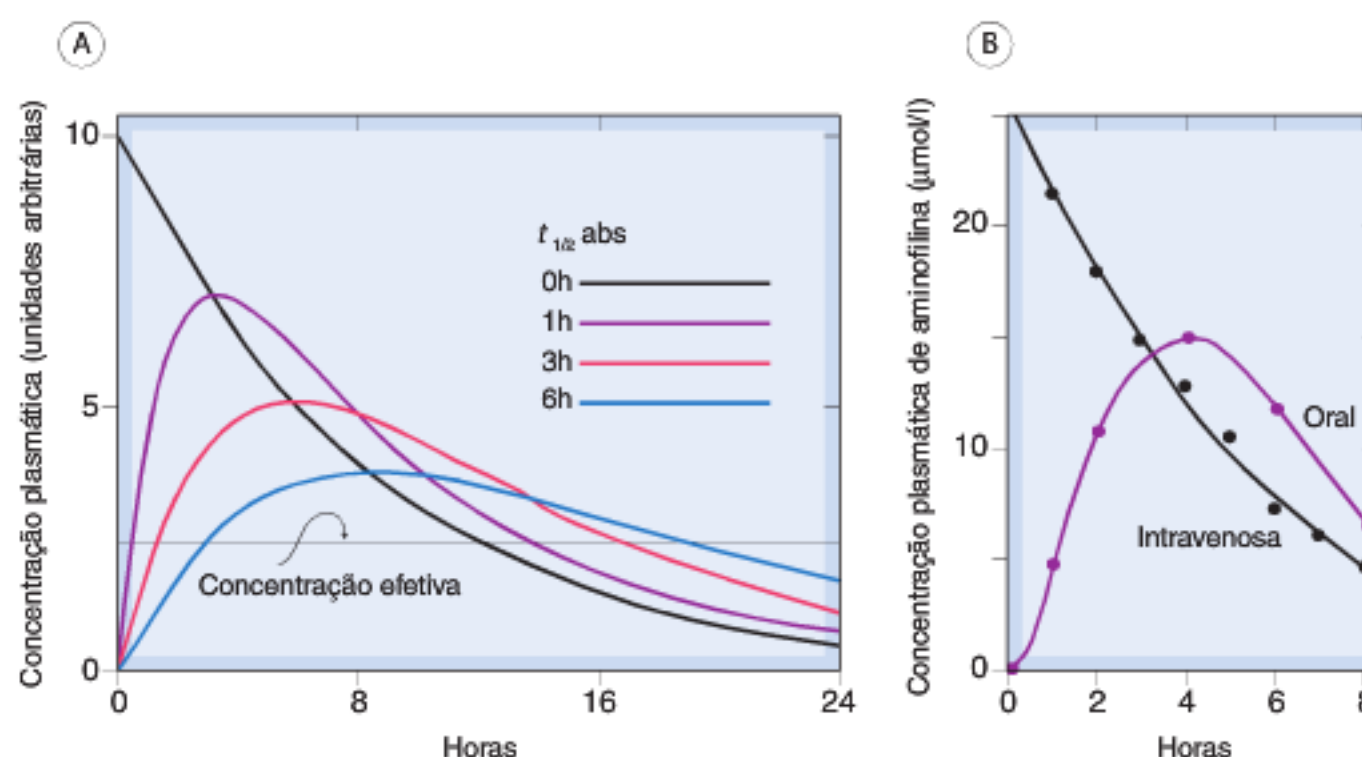


Fig. 10.5 Efeito da absorção lenta de um fármaco sobre sua concentração plasmática. [A]

Comportamento previsto pelo modelo de compartimento único com um fármaco absorvido no intestino ou no local da injeção em diferentes velocidades. A meia-vida de eliminação é de 6 horas. As meias-vidas de absorção ($t_{1/2 \text{ abs}}$) estão indicadas no diagrama (zero indica absorção instantânea, correspondendo à administração intravenosa). Repare que o pico da concentração plasmática é reduzido e retardado pela absorção lenta e a duração da ação está um pouco aumentada. [B] Concentrações plasmáticas de aminofilina em seres humanos após a administração oral e intravenosa de doses iguais. (Dados de Swintowsky J V 1956 J Am Pharm Assoc 49:395.)



a velocidade de administração e a concentração plasmática no estado de equilíbrio (equação 10.4) não é afetada pela k_{abs} , embora haja redução da amplitude de oscilação da concentração plasmática para cada dose se a velocidade de absorção for reduzida.

MODELOS CINÉTICOS MAIS COMPLEXOS

Até então consideramos um modelo farmacocinético de compartimento único, no qual assume-se que as velocidades de absorção, metabolismo e excreção sejam diretamente proporcionais à concentração do fármaco no compartimento a partir do qual a transferência esteja ocorrendo. Essa é uma maneira útil de ilustrar alguns princípios básicos, mas é, claramente, uma grande simplificação fisiológica. As características das diversas partes do organismo, como cérebro, tecido adiposo e músculo, são bastante diferentes em termos

de irrigação sanguínea, coeficiente de partição dos fármacos e permeabilidade dos capilares para fármacos. Essas diferenças, que são ignoradas no modelo de compartimento único, podem afetar de modo importante a evolução temporal da distribuição e ação do fármaco, e muito trabalho teórico foi despendido na análise matemática de modelos mais complexos (Atkinson *et al.*, 2002; Rowland e Tozer, 2010). Eles estão além dos objetivos deste livro e, talvez, além dos limites do que seja realmente útil, pois os dados experimentais sobre as características farmacocinéticas dos fármacos raramente são acurados ou reprodutíveis o suficiente para permitir que modelos complexos sejam testados criticamente.

O modelo de dois compartimentos, que introduz um compartimento separado "periférico" para representar os tecidos, em comunicação com o compartimento "central" plasmático, é o que mais se aproxima da situação real sem incluir complicações excessivas.

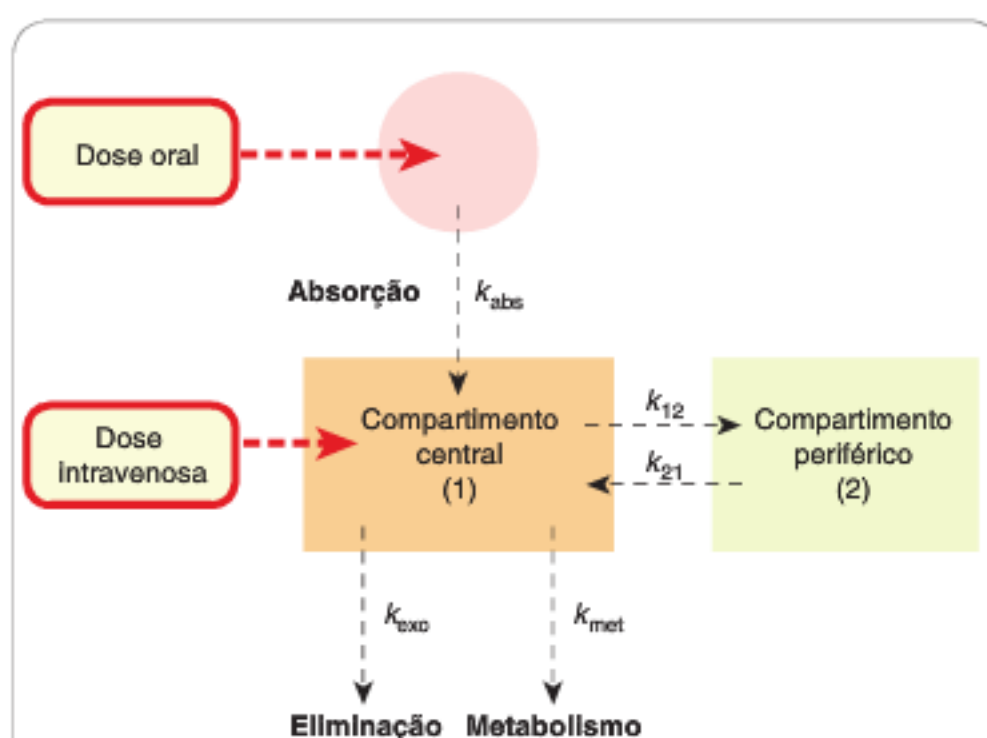


Fig. 10.6 Modelo farmacocinético de dois compartimentos.

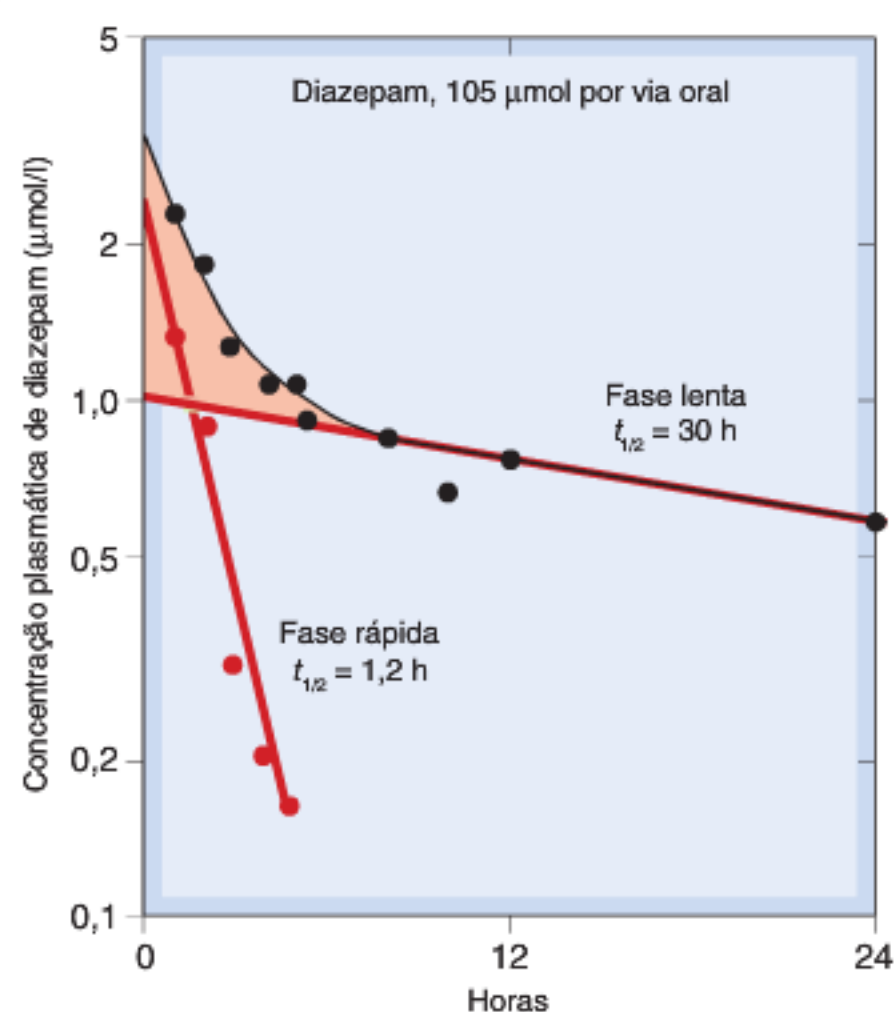


Fig. 10.7 Cinética da eliminação do diazepam em seres humanos após uma dose oral única. O gráfico é uma representação semilogarítmica da concentração plasmática versus tempo. Os dados experimentais (símbolos pretos) seguem uma curva que se torna linear após cerca de 8 horas (fase lenta). Colocando-se o desvio dos pontos iniciais (área sombreada salmão) dessa linha nas mesmas coordenadas (símbolos vermelhos) obtém-se a fase rápida. Esse tipo de decaimento com dois componentes é consistente com o modelo de dois compartimentos (Fig. 10.6), sendo obtido com muitos fármacos. (Dados de Curry S H 1980 Drug disposition and pharmacokinetics. Blackwell, Oxford.)

MODELO DE DOIS COMPARTIMENTOS

O modelo de dois compartimentos é uma aproximação amplamente utilizada na qual os tecidos são agrupados como um compartimento periférico. As moléculas do fármaco podem entrar e sair do compartimento periférico apenas por meio do compartimento central (Fig. 10.6), que usualmente representa o plasma (ou plasma mais algum espaço extravascular, no caso de alguns fármacos cuja dis-

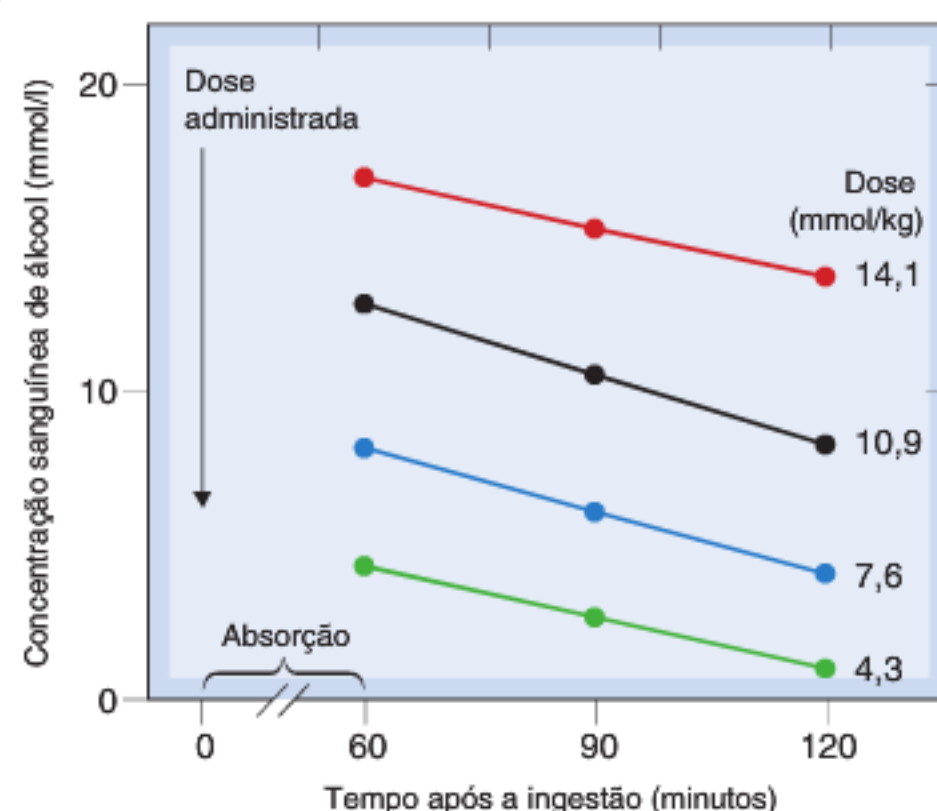


Fig. 10.8 Cinética de saturação da eliminação do álcool em seres humanos. A queda da concentração sanguínea do álcool é linear e não exponencial, e a velocidade da queda não varia com a dose. (De Drew G C et al. 1958 Br Med J 2: 5103.)

tribuição seja especialmente rápida). A adição de um segundo compartimento ao modelo acarreta na introdução de um segundo componente exponencial na evolução temporal predita da concentração plasmática, de modo que ele apresente uma fase rápida e uma lenta. Esse padrão é observado com frequência experimentalmente e é mais claramente observado quando os dados de concentração são plotados semilogaritmicamente (Fig. 10.7). Se, como é quase sempre o caso, a transferência do fármaco entre os compartimentos central e periférico for relativamente rápida em comparação com a velocidade de eliminação, então a fase rápida (normalmente denominada *fase α*) pode representar a redistribuição do fármaco (*i. e.*, a passagem das moléculas do fármaco do plasma para os tecidos e, assim, rapidamente reduzindo a concentração plasmática). A concentração plasmática alcançada após o término da fase rápida, mas antes de ter ocorrido uma eliminação considerável, permite uma medida da combinação dos volumes de distribuição dos dois compartimentos; a meia-vida da fase lenta (a *fase β*) fornece uma estimativa de k_{el} . Quando um fármaco é rapidamente metabolizado, as fases α e β não são bem delimitadas, dificultando o cálculo de V_d e k_{el} . Problemas também aparecem com fármacos (*p. ex.*, fármacos muito lipossolúveis) para os quais não seja realista agrupar todos os tecidos periféricos como um só.

CINÉTICA DE SATURAÇÃO

Em alguns casos, como com **etanol**, **fenitoína** e **salicilato**, a velocidade de desaparecimento do fármaco do plasma não segue o padrão exponencial ou biexponencial mostrado nas Figuras 10.3 e 10.7, mas é inicialmente linear (*i. e.*, o fármaco é removido a uma velocidade constante que é independente da concentração plasmática). Essa condição é denominada *cinética de ordem zero* para distingui-la da usual cinética de primeira ordem que consideramos até aqui (esses termos têm origem na teoria da cinética química), porém *cinética de saturação* é um termo mais adequado. A Figura 10.8 mostra o exemplo do etanol. Pode-se observar que a taxa de desaparecimento do etanol do plasma é constante a aproximadamente $4 \text{ mmol/l por hora}$, independentemente da dose ou da concentração plasmática de etanol. A explicação para isso é que a taxa de oxidação pela enzima álcool desidrogenase

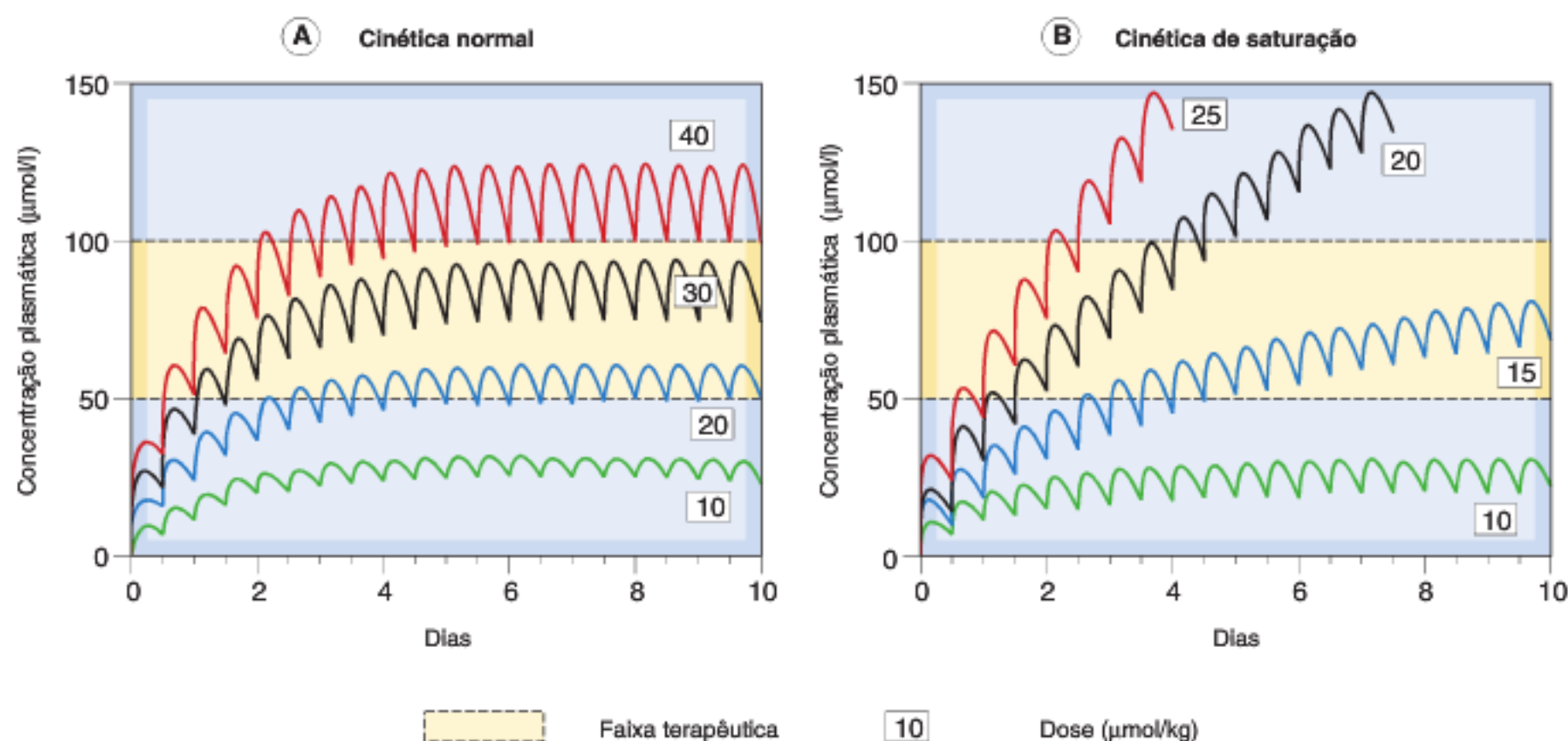


Fig. 10.9 Comparação entre cinéticas de não saturação e de saturação para fármacos administrados por via oral a cada 12 horas. [A] As curvas mostram um fármaco imaginário, semelhante à fenitoína, um fármaco antiepiléptico, em sua dose mais baixa, mas com cinética linear. As curvas para a cinética de saturação são atingidas em alguns dias e são diretamente proporcionais à dose. [B] As curvas para a cinética de saturação são calculadas a partir dos parâmetros farmacocinéticos conhecidos da fenitoína (Cap. 44). Repare que o equilíbrio não é atingido com doses maiores de fenitoína e que um pequeno aumento na dose resulta, depois de algum tempo, em um efeito desproporcionalmente grande na concentração plasmática. Com a cinética linear, a concentração plasmática no equilíbrio é diretamente proporcional à dose. (As curvas foram calculadas com o programa de modelamento farmacocinético Sympack elaborado pelo Dr. J G Blackman, Universidade de Otago.)

alcança o seu máximo a baixas concentrações de etanol, devido a uma limitada disponibilidade do cofator NAD⁺ (Cap. 48, Fig. 48.5).

A cinética de saturação acarreta várias consequências importantes (Fig. 10.9). Uma é que a duração da ação depende mais fortemente da dose que outros fármacos que não apresentam saturação metabólica. Uma outra consequência é que a relação entre a dose e a concentração plasmática no estado de equilíbrio resulta em uma linha com inclinação muito íngreme e imprevisível, e ela não obedece à regra de proporcionalidade implícita na equação 10.4 para fármacos não saturáveis (a Fig. 48.6 mostra um outro exemplo relacionado com o etanol). A taxa máxima de metabolismo estabelece um limite à velocidade de administração do fármaco; se essa taxa for excedida, a quantidade de fármaco no organismo irá, em princípio, aumentar indefinidamente e nunca alcançar um estado de equilíbrio (Fig. 10.9). Na realidade, isso não acontece, pois a concentração plasmática sempre depende, em alguma extensão, da taxa de eliminação (geralmente porque outras vias metabólicas não saturáveis ou a excreção renal contribuem significativamente em concentrações elevadas). Apesar disso, as concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio de fármacos desse tipo variam bastante e de maneira imprevisível com a dose. Da mesma forma, variações na taxa de metabolismo (p. ex., por indução enzimática) causam alterações desproporcionais na concentração plasmática. Esses problemas são bem conhecidos para fármacos como a fenitoína, um anticonvulsivante que precisa ter as concentrações plasmáticas monitoradas com atenção para se obter um efeito clínico ótimo (Cap. 44, Fig. 44.4). Os fármacos que apresentam cinética de saturação têm o uso clínico menos previsível que outros que apresentam uma cinética linear, logo podem ser rejeitados durante a fase de desenvolvimento caso exista disponível um candidato similar com uma cinética linear (Cap. 60).

As aplicações clínicas da farmacocinética estão resumidas no quadro clínico.

FARMACOCINÉTICA POPULACIONAL

▼ Em algumas situações, por exemplo quando se necessita administrar fármacos em crianças com doença crônica, é desejável obter dados farmacocinéticos de uma população de pacientes, em vez dos obtidos em voluntários adultos saudáveis. Tais estudos são inevitavelmente limitados, e as amostras para análise do fármaco são quase sempre obtidas de maneira oportunista durante o tratamento clínico, com limitações referentes à qualidade dos dados e apenas poucos dados coletados de cada paciente. A farmacocinética populacional aborda como analisar melhor esses dados. Diversas estratégias têm sido utilizadas, incluindo o ajuste de dados de todos os indivíduos como se não houvesse diferenças cinéticas entre eles, e o ajuste de cada dado separadamente, seguido por uma combinação dos parâmetros estimados para cada indivíduo, o que possui limitações óbvias. Um método mais adequado é a utilização de uma modelagem de efeitos mistos não lineares (NONMEM). Os aspectos técnicos da estatística são consideráveis e estão além dos objetivos deste capítulo; o leitor interessado pode recorrer a Sheiner *et al.* (1997); e no que concerne aos guias de usuário do software NONMEM, a Beale e Sheiner (1989).

LIMITAÇÕES DA FARMACOCINÉTICA

Algumas limitações da abordagem farmacocinética são óbvias a partir do exposto anteriormente, como a proliferação de parâmetros a partir de modelos conceitualmente simples. Nesta seção, comentaremos duas premissas que baseiam a ideia de que, ao relacionar a resposta a um fármaco com a sua concentração plasmática, reduziremos a variabilidade ao considerar a variação farmacocinética — ou seja, variação na absorção, distribuição, metabolismo e excreção:

1. A concentração plasmática de um fármaco apresenta uma relação precisa com a concentração de um fármaco próximo ao seu alvo (receptor, enzima etc.)
2. A resposta ao fármaco depende apenas da sua concentração no ambiente ao redor de seu alvo.

Usos da farmacocinética



- Os estudos farmacocinéticos realizados durante o desenvolvimento de um fármaco fundamentam os esquemas posológicos-padrão aprovados por agências regulatórias.
- Os clínicos, eventualmente, precisam individualizar os esquemas posológicos de acordo com variações individuais observadas em determinados pacientes (p. ex., neonatos, pacientes com redução da função renal, ou um paciente que esteja recebendo fármacos que interfiram no metabolismo do fármaco em questão; Cap. 56).
- Os efeitos do fármaco (farmacodinâmica) são frequentemente utilizados para tal individualização da dose, mas há alguns fármacos (incluindo alguns anticonvulsivantes, imunossuppressores e antineoplásicos) para os quais a faixa terapêutica de concentrações plasmáticas está definida e para os quais é útil ajustar a dose para atingir uma concentração dentro dessa faixa.
- O conhecimento da cinética permite um ajuste racional da dose. Por exemplo:
 - o intervalo entre as doses de um fármaco eliminado por excreção renal, como a **gentamicina**, pode precisar ser bastante aumentado em um paciente com comprometimento da função renal (Cap. 50)
 - o aumento da dose necessária para atingir a faixa de concentração plasmática-alvo de um fármaco como a **fenitoína**, que apresenta cinética de saturação (Cap. 44, Fig. 44.4) é muito menor que para um fármaco com cinética linear.
- O conhecimento da $t_{1/2}$ aproximada de um fármaco pode ser bastante útil, mesmo se a concentração terapêutica não for conhecida para:
 - interpretar de maneira correta os eventos adversos que ocorrem após um tempo considerável após o início do tratamento regular (p. ex., benzodiazepínicos; Cap. 43)
 - decidir sobre a necessidade ou não de uma dose de ataque no início do tratamento com fármacos como a **digoxina** e **amiodarona** (Cap. 21).
- O volume de distribuição (V_d) de um fármaco determina a quantidade de dose de ataque necessária. Se V_d for grande (como para muitos antidepressivos tricíclicos), a hemodiálise não será uma maneira eficaz para aumentar a taxa de eliminação no tratamento de superdose.

Enquanto a primeira das premissas é bastante plausível no caso de um fármaco que tenha o seu alvo no sangue circulante (p. ex., um fármaco fibrinolítico atuando sobre o fibrinogênio), e razoavelmente plausível para um fármaco com ação sobre uma enzima, canal iônico ou receptores acoplados à proteína G ou ligados a quinases localizados na membrana celular, ela é menos aceitável para o caso de receptores nucleares ou quando as células-alvo estão protegidas pela barreira hematoencefálica. Nesse último caso, talvez não seja surpreendente que, apesar de esforços consideráveis, nunca se provou ser clinicamente útil medir a concentração plas-

mática de fármacos antidepressivos ou antipsicóticos, para os quais, há, além disso, as complexas vias metabólicas com os diversos metabólitos ativos. É, em alguma extensão, surpreendente que essa abordagem funcione bem no caso de alguns fármacos de ação central, particularmente os antiepilépticos e o lítio.

A segunda premissa não se aplica a fármacos que formem uma ligação covalente estável com seus alvos e, assim, produzem um efeito com duração superior à sua presença em solução. Exemplos incluem os efeitos antiplaquetários da **aspirina** e do **clopidogrel** (Cap. 24) e os efeitos de alguns inibidores da monoamino-oxidase (Cap. 46). Em outros casos, fármacos em uso terapêutico têm sua ação somente após um determinado tempo (p. ex., antidepressivos, Cap. 46), ou gradualmente induzem tolerância (p. ex. opioides, Cap. 41) ou adaptações fisiológicas (corticoesteroides, Cap. 32) que alteram a relação entre a concentração e o efeito do fármaco de maneira tempo-dependente.

Farmacocinética



- A depuração total (CL_{tot}) de um fármaco é um parâmetro fundamental que descreve a sua eliminação: a taxa de eliminação equivale a CL_{tot} multiplicada pela concentração plasmática.
- A CL_{tot} determina a concentração plasmática em estado de equilíbrio (C_{eq}): $C_{eq} = \text{velocidade de administração do fármaco} / CL_{tot}$.
- Para muitos fármacos, a eliminação do plasma ocorre de maneira aproximadamente exponencial. Tais fármacos podem ser descritos por um modelo no qual um organismo é tratado como um compartimento único bem homogeneizado de volume V_d . O V_d é um volume aparente que relaciona a quantidade de um fármaco no organismo em qualquer momento com a sua concentração plasmática.
- A meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$) é diretamente proporcional ao V_d e inversamente proporcional à CL_{tot} .
- Com a administração repetida ou liberação prolongada de um fármaco, a concentração plasmática atinge um valor de estado de equilíbrio após três a cinco meias-vidas.
- Em situações de urgência, pode ser necessário administrar uma dose de ataque para atingir a concentração terapêutica rapidamente.
- A dose de ataque (L) necessária para atingir uma desejada concentração plasmática inicial (C_{alvo}) é determinada por V_d : $L = C_{alvo} \times V_d$.
- Com frequência, é necessário adotar um modelo de dois compartimentos. Nesse caso, as cinéticas são biexponenciais. Os dois compartimentos representam, de maneira grosseira, os processos de transferência entre o plasma e tecidos (fase α) e a eliminação do plasma (fase β).
- Alguns fármacos apresentam uma cinética de "saturação" não exponencial, com importantes consequências clínicas, especialmente um aumento desproporcional na concentração plasmática no estado de equilíbrio quando a dose diária é aumentada.

REFERÊNCIAS E LEITURA ADICIONAL

- Atkinson, A.J., Daniels, C.E., Dedrick, R.L., et al. (Eds.), 2002. Principles of clinical pharmacology. Academic Press, London. *(A seção sobre farmacocinética inclui a aplicação das transformações de Laplace, efeitos de doenças, abordagens compartimentais versus não compartimentais, farmacocinética populacional, metabolismo e transporte de fármacos)*
- Birkett, D.J., 2002. Pharmacokinetics made easy (revised), 2nd edn. McGraw-Hill Australia, Sydney. *(Excelente livro resumido que atende à promessa do título)*
- Jambhekar, S.S., Breen, P.J., 2009. Basic pharmacokinetics. Pharmaceutical Press, London. *(Livro-texto básico)*

Farmacocinética populacional

- Beale, S.L., Sheiner, L.B., 1989. NONMEM user's guides. NONMEM Project Group, University of California, San Francisco.
- Rowland, M., Tozer, T.N., 2010. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. Concepts and applications. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore. Online simulations by H Derendorf and G Hochhaus. *(Texto excelente; enfatiza as aplicações clínicas)*
- Sheiner, L.B., Rosenberg, B., Marethe, V.V., 1997. Estimation of population characteristics of pharmacokinetic parameters from routine clinical data. J. Pharmacokinet. Biopharm. 5, 445–479.

11

Farmacogenética, farmacogenômica e “medicina personalizada”

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Este capítulo introduz o conceito de individualização da terapia medicamentosa à luz de informações genômicas (“medicina personalizada”). Explicam-se conceitos relevantes de genética básica e são descritas resumidamente algumas anomalias farmacogenéticas de gene único (deficiência de colinesterase plasmática, porfiria aguda intermitente, deficiência de acetilação de fármacos e ototoxicidade por aminoglicosídeos). Essas anomalias provam o conceito de que fatores herdados influenciam a resposta individual a fármacos. A seguir, descrevemos testes farmacogenômicos que estão atualmente clinicamente disponíveis, incluindo testes para variações nos genes do antígeno leucocitário humano (HLA, do inglês, *human leukocyte antigen*) (reações medicamentosas adversas de suscetibilidade a *abacavir*, anticonvulsivantes e *clozapina*); em genes que influenciam o metabolismo dos fármacos — tiopurina-S-metiltransferase (TPMT), di-hidropirimidina desidrogenase (DPYD) e isoenzimas CYP (CYP2D6 e CYP2C9); e para alvos farmacológicos tais como o receptor HER2 do fator de crescimento epidérmico, inibidores da tirosina quinase e o principal alvo da *varfarina*, a enzima vitamina K epóxido redutase (VKOR). Discutem-se os possíveis avanços nesse campo e os desafios à utilização mais ampla dos testes farmacogenômicos.

INTRODUÇÃO

As respostas a alguns agentes terapêuticos, incluindo a maioria das vacinas, os contraceptivos orais (Cap. 34) e a aspirina em baixas doses para prevenir trombose arterial (Cap. 24), são suficientemente previsíveis para possibilitar a adoção de regimes de doses padronizadas. Outros fármacos úteis, tais como lítio (Cap. 46) ou os anti-hipertensivos (Cap. 22), são individualizados e suas doses ajustadas de acordo com o monitoramento da concentração do fármaco no plasma ou uma resposta tal como alteração na pressão sanguínea, juntamente com qualquer efeito adverso.

A variação interindividual na resposta a fármacos é um problema sério; se não for levada em conta, pode resultar em falta de eficácia ou efeitos colaterais inesperados. Tal variação pode ser *farmacocinética* (quantidade excessiva ou insuficiente do fármaco em seu sítio de ação), *farmacodinâmica* (efeito maior ou menor de uma determinada concentração no sítio de ação devido a diferenças entre indivíduos quanto ao alvo do fármaco primário ou nos eventos subsequentes) ou *idiossincrática* (uma reação qualitativamente anormal que ocorre em somente poucos indivíduos expostos). A variação é causada em parte por fatores ambientais, e estes são discutidos no Capítulo 56. Contudo, estudos comparando gêmeos idênticos e não idênticos demonstraram que grande parte da variação da resposta ao fármaco é determinada geneticamente; por exemplo, a meia-vida de eliminação da antipirina,

um detector da oxidação hepática de fármacos, e da *varfarina*, um anticoagulante oral (Cap. 24), diferem muito menos entre gêmeos idênticos do que entre gêmeos fraternos.

Os genes influenciam a farmacocinética alterando a expressão de proteínas envolvidas na absorção, distribuição, metabolismo ou eliminação (ADME); a variação farmacodinâmica reflete diferenças nos alvos farmacológicos, proteínas G ou outras vias subsequentes; e a suscetibilidade a reações idiossincráticas resulta de diferenças em enzimas ou mecanismos imunológicos. Espera-se que o aprimoramento da nossa compreensão do genoma humano, juntamente com a introdução de métodos mais simples para identificação de diferenças genéticas entre indivíduos, torne possível usar a informação genética específica de um dado paciente para pré-selecionar um fármaco que seja eficaz e não cause toxicidade, em vez de recorrer ao método de tentativa e erro baseado em pistas fisiológicas como atualmente — uma esperança configurada como “*medicina personalizada*”. Até agora, essa ideia, que foi inicialmente superestimada, rendeu relativamente pouco no sentido de benefícios clínicos, e é improvável que traga a revolução rápida que foi alardeada quando o genoma humano foi sequenciado. O progresso tem sido lento, mas o Food and Drug Administration (FDA) aprovou a adição de informação farmacogenômica à bula de mais de 50 fármacos, e embora o uso de testes farmacogenômicos seja ainda incompleto e não esteja baseado em evidências de desfechos melhores em testes clínicos, parece muito provável que a estratégia traga contribuições importantes em médio prazo. Essa é nossa justificativa para a inclusão deste capítulo separado sobre o assunto.

Iniciamos revisitando um pouco de genética elementar como base para a compreensão dos distúrbios farmacogenéticos, seguindo com exemplos de doenças hereditárias em que a resposta a fármacos é anormal (distúrbios *farmacogenéticos*) e concluimos com uma breve descrição de fármacos com testes genômicos disponíveis e como eles estão começando a ser aplicados para individualizar a farmacoterapia na prática clínica (*farmacogenômica*).

GENÉTICA ELEMENTAR RELEVANTE

Os genes são as unidades fundamentais da hereditariedade; eles consistem em sequências ordenadas de nucleotídeos (adenina, guanina, timina e citosina — A, G, T, C) localizados em posições particulares em uma determinada fita de DNA. Os genes são convencionalmente abreviados da mesma maneira que a proteína que eles formam, mas são escritos em caracteres itálicos — por exemplo, ‘CYP2D6’ representa uma proteína, enquanto ‘CYP2D6’ é o gene que a codifica. A maior parte do DNA celular está localizada nos cromossomos no núcleo da célula, mas uma pequena quantidade está presente nas mitocôndrias e é herdada da mãe (pois é o óvulo que contribui com as mitocôndrias do gameta). O DNA é transcrito a um RNA mensageiro complementar (RNAm), que é traduzido no retículo endoplasmático rugoso na forma de uma sequência de aminoácidos. O peptídeo resultante sofre enovelamento e às vezes uma modificação pós-translacional para formar o produto proteico final. A sequência de DNA de um gene que codifica uma proteína é conhecida como o *exon*. Os

introns são sequências de DNA que interrompem os exons; um intron é transcrito no RNAm, mas essa sequência é expurgada da mensagem e não é traduzida em proteína. A velocidade de transcrição é controlada por regiões promotoras no DNA às quais a RNA polimerase se liga para iniciar a transcrição.

Mutações são alterações hereditárias na sequência-base do DNA. Elas podem, ou não,¹ resultar em uma alteração na sequência de aminoácidos da proteína codificada pelo gene. A maioria das alterações na estrutura proteica é deletéria, e assim o gene alterado desaparece nas gerações posteriores, como resultado da seleção natural. No entanto, algumas alterações podem conferir vantagens, pelo menos sob algumas circunstâncias ambientais. Um exemplo farmacogeneticamente relevante é o gene ligado ao X para a *glicose-6-fosfato desidrogenase* (G6PD); a deficiência dessa enzima confere resistência parcial à malária (uma vantagem consideravelmente seletiva em regiões do mundo onde essa doença é comum) à custa da suscetibilidade à hemólise como uma reação idiossincrática em resposta ao estresse oxidativo na forma de exposição a vários constituintes da dieta, incluindo alguns fármacos (p. ex., o fármaco antimalária **primaquina**; Cap. 53). Essa ambiguidade faz com que o gene anormal seja preservado em futuras gerações, em uma frequência que depende do balanço das pressões seletivas no ambiente. Assim, a distribuição da deficiência de G6PD é similar à distribuição geográfica da malária. A situação na qual diversas formas funcionalmente distintas de um gene são comuns em uma população é chamada de polimorfismo “balanceado” (balanceado porque a desvantagem, por exemplo, em um homozigoto, é balanceada por uma vantagem, por exemplo, em um heterozigoto).

Polimorfismos são sequências alternativas diferentes em um *locus* dentro da fita de DNA (alelos) que persistem em uma população através de várias gerações. Eles surgem inicialmente devido a uma mutação, e são estáveis se forem não funcionais, ou desaparecem nas gerações subsequentes se forem desvantajosos (como geralmente é o caso). Entretanto, se as pressões seletivas prevalentes no ambiente forem favoráveis, levando a uma vantagem seletiva, um polimorfismo pode ter sua frequência aumentada durante sucessivas gerações. Agora que os genes podem ser facilmente sequenciados, tornou-se evidente que *polimorfismos de nucleotídeo único* (*single nucleotide polymorphisms* — SNPs — que são variações na sequência do DNA que ocorrem quando um único nucleotídeo na sequência do genoma é alterado) são muito comuns (ver *links* na Internet na lista de referências para uma “ficha técnica” útil sobre SNPs). Eles podem envolver a substituição de um nucleotídeo por outro (geralmente substituição de C por T), ou deleção ou inserção de um nucleotídeo. Inserções e deleções resultam em “alteração na estrutura” da translação — por exemplo, após uma inserção, o primeiro elemento do próximo triplet no código torna-se o segundo e todas as bases subsequentes são alteradas uma posição “para a direita”. O resultado pode ser a perda da síntese da proteína, síntese de proteína anômala ou velocidade anormal de síntese proteica.

Ocorrem SNPs a cada 100-300 bases ao longo dos três bilhões de bases do genoma humano. Aproximadamente dois terços dos SNPs envolvem a substituição de C por T. Os SNPs podem ocorrer em regiões codificantes e não codificantes do genoma. Um único SNP pode ser um determinante

importante de doença — por exemplo, uma variante genética comum devido a SNP em um dos fatores de coagulação, conhecida como fator V Leiden, é a forma mais comum de trombofilia hereditária (Cap. 24). Isso confere um maior risco de trombose venosa em resposta a fatores ambientais tais como imobilidade prolongada, mas pode ter sido uma vantagem em ancestrais com maior risco de hemorragia do que de trombose. Alternativamente, a predisposição à doença pode depender da combinação de vários SNPs em um gene ou próximo a ele. Tais combinações são conhecidas como *haplótipos* e são herdadas de cada um dos pais.

Veja *links* da Internet na lista de referências para uma útil fonte de informações básicas, incluindo definições, do Projeto Genoma Humano.

DISTÚRBIOS FARMACOCINÉTICOS DE GENE ÚNICO

Quando a função gênica é profundamente alterada por uma mutação, o resultado pode ser um “distúrbio de gene único”, que é herdado de modo mendeliano. Esse tipo de fenômeno foi reconhecido estar presente no albinismo (indivíduos albinos são deficientes de uma enzima necessária para a síntese do pigmento marrom melanina) e em outros “erros inatos do metabolismo”, no início do século XX, por Archibald Garrod, um médico britânico que iniciou o estudo da genética bioquímica. Pesquisas a respeito desse grande grupo de doenças individualmente raras contribuíram formidavelmente para nossa compreensão sobre a patologia molecular — da qual um exemplo é a hipercolesterolemia familiar e o mecanismo de ação das estatinas (Cap. 23).

DEFICIÊNCIA DE COLINESTERASE PLASMÁTICA

Nos anos 1950, Walter Kalow descobriu que a sensibilidade ao **suxametônio** é devida a uma variação genética na velocidade do metabolismo do fármaco como resultado de um traço autossômico mendeliano recessivo. Esse fármaco bloqueador neuromuscular de ação curta é amplamente utilizado em anestesia e normalmente é rapidamente hidrolisado pela colinesterase plasmática (Cap. 13). Cerca de um em cada 3.000 indivíduos é incapaz de inativar o suxametônio rapidamente, e apresenta bloqueio neuromuscular prolongado se submetido a esse medicamento. O fato é devido a um gene recessivo dar origem a um tipo anormal de colinesterase plasmática. A enzima anormal tem um padrão modificado de especificidade por substrato e inibidor. Ela é detectada por um teste sanguíneo que mede o efeito do inibidor **dibucaina**, que inibe a enzima anormal menos do que a enzima normal. Os heterozigotos hidrolisam o suxametônio em uma taxa mais ou menos normal, mas sua colinesterase plasmática apresenta sensibilidade reduzida à dibucaina, intermediária entre indivíduos normais e homozigotos. Somente homozigotos expressam a doença: eles parecem completamente saudáveis a menos que sejam expostos ao suxametônio (ou, presumivelmente, a substâncias intimamente correlatas), com manifestação de paralisia prolongada em resposta a uma dose que causaria bloqueio neuromuscular durante apenas uns poucos minutos em uma pessoa sadia.² Para uma perspectiva bioló-

¹O código genético é “redundante”, ou seja, mais de um triplet de nucleotídeo codifica cada aminoácido. Se uma mutação resulta em uma alteração na base que leva a um triplet que codifica o mesmo aminoácido que o original, não há alteração na proteína e consequentemente nenhuma mudança na função — uma mutação “silenciosa”. Tais mutações não são nem vantajosas nem desvantajosas, portanto não serão nem eliminadas pela seleção natural nem irão se acumular na população a expensas do gene do tipo selvagem.

²Um homem de meia-idade aparentemente saudável consultou um dos autores deste livro durante alguns meses devido à hipertensão; ele também consultava um psiquiatra devido à depressão. Ele não conseguiu melhorar com outro tratamento e foi submetido à terapia eletroconvulsiva. Empregou-se suxametônio para causar paralisia como prevenção de possíveis lesões causadas pelas convulsões; essa manobra normalmente causa uma paralisia de curta duração, mas o pobre homem recobrou a consciência uns 2 dias depois, quando se encontrava em processo de desmame da ventilação artificial em uma unidade de tratamento intensivo. Análises subsequentes mostraram que ele era homozigoto para uma forma ineficiente de colinesterase plasmática.

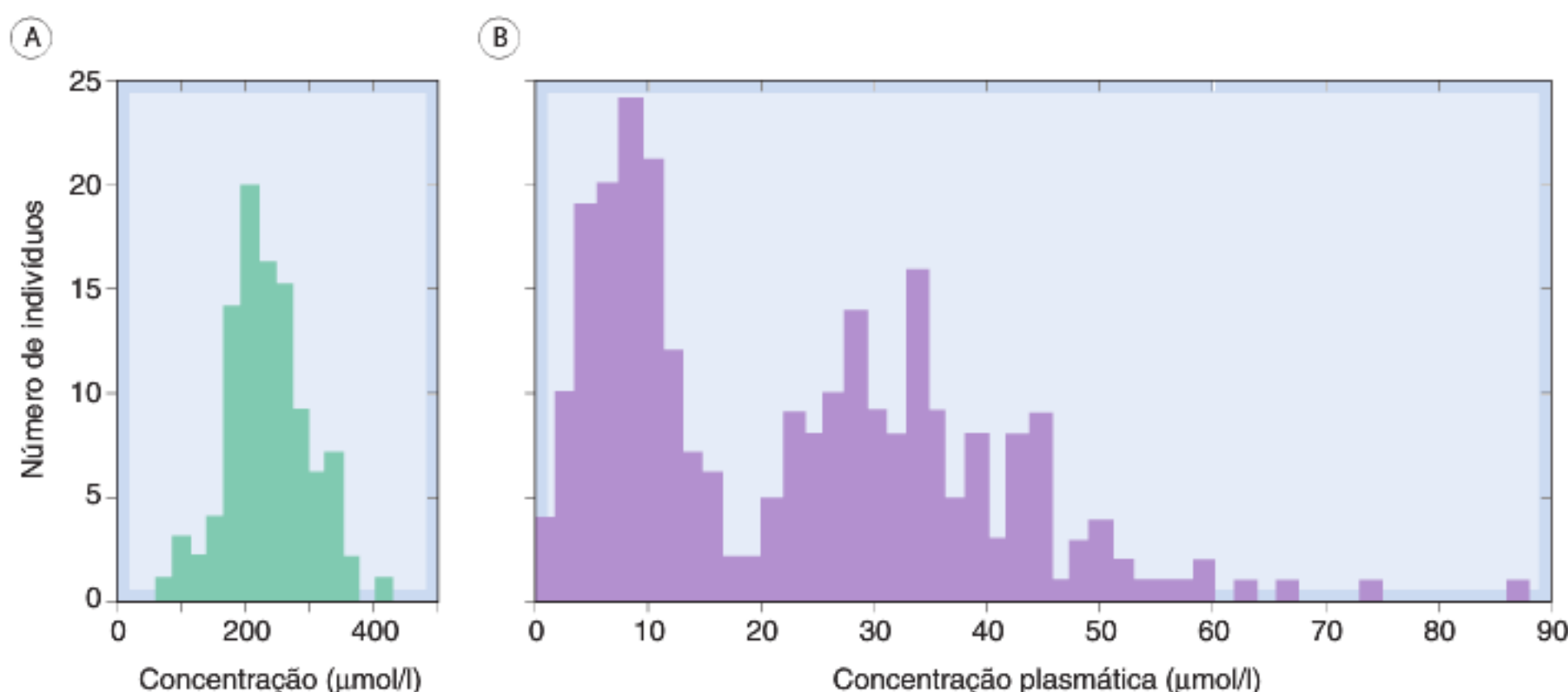


Fig. 11.1 Distribuição das concentrações plasmáticas individuais de dois fármacos em humanos. [A] Concentração plasmática de salicilato 3 horas após dose oral de salicilato de sódio. [B] Concentração plasmática de isoniazida 6 horas após dose oral. Note os valores normalmente distribuídos para o salicilato, comparados à distribuição bimodal da isoniazida. (De: (A) Evans & Clarke 1961 Br Med Bull 17: 234-280; (B) Price-Evans D A 1963 Am J Med 3: 639.)

gica sobre variações hereditárias em resposta a xenobióticos, especialmente em insetos e bactérias, ver Kalow 1997. Existem outras razões pelas quais as respostas ao suxametônio podem ser anormais em um determinado paciente, notavelmente a *hipertermia maligna* (Cap. 13), uma reação adversa idiossincrática a fármacos determinada geneticamente envolvendo o receptor de rianodina (Cap. 4). É importante testar membros da família que podem ser afetados, mas o distúrbio é tão raro que na rotina clínica atual não é prático fazer seu *screening* antes do uso terapêutico do suxametônio.

PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE

As porfirias hepáticas são distúrbios farmacogenéticos prototípicos em que os pacientes podem ser sintomáticos mesmo quando não expostos a um fármaco, mas onde um amplo espectro de fármacos pode provocar uma piora muito grave do curso da doença. Embora incomuns, elas são clinicamente importantes. Trata-se de desordens hereditárias envolvendo a via bioquímica de biossíntese do heme da porfirina. A *porfiria aguda intermitente* é a forma mais comum e mais grave. É autossômica dominante (em contraste com a deficiência de colinesterase plasmática) e é devida a uma das muitas diferentes mutações do gene que codifica a *porfobilinogênio desaminase* (PBGD), uma enzima-chave na biossíntese do heme nos precursores de glóbulos vermelhos, em hepatócitos e outras células. Todas essas mutações reduzem a atividade dessa enzima, e as características clínicas são causadas pelo acúmulo resultante dos precursores do heme, incluindo as porfirinas. Há uma forte inter-relação com o ambiente através da exposição a fármacos, hormônios e outros compostos. O uso de sedativos, anticonvulsivantes ou outros fármacos em pacientes com porfiria não diagnosticada pode ser letal, embora com um tratamento de suporte apropriado a maioria dos pacientes se recupere completamente.³ Muitos fármacos,

especialmente mas não exclusivamente aqueles que induzem as enzimas CYP (p. ex., barbitúricos, **griseofulvina**, **carbamazepina**, estrógenos — Cap. 9), podem precipitar crises agudas em indivíduos suscetíveis. As porfirinas são sintetizadas a partir do ácido δ -aminolevulínico (ALA), que é formado pela ALA sintase no fígado. Essa enzima é induzida, como várias outras enzimas hepáticas, por fármacos como os barbitúricos, acarretando aumento da produção do ALA e, assim, maior acúmulo de porfirina. Conforme mencionado anteriormente, o traço genético é herdado como autossômico dominante, mas a manifestação da doença é aproximadamente cinco vezes mais comum em mulheres do que em homens, porque as flutuações hormonais precipitam as crises agudas.

DEFICIÊNCIA DE ACETILAÇÃO DE FÁRMACOS

Ambos os exemplos vistos até agora são doenças incomuns. Contudo, nos anos 1960, Price-Evans demonstrou que a velocidade de acetilação de fármacos variava em diferentes populações como resultado de polimorfismo balanceado. A Figura 11.1 compara a distribuição aproximadamente gaussiana das concentrações plasmáticas alcançadas 3 horas após a administração de uma dose de **salicilato** com a distribuição bimodal das concentrações plasmáticas após uma dose de **isoniazida**. A concentração de isoniazida foi $< 20 \mu\text{mol/l}$ em aproximadamente metade da população, e nesse grupo a moda era aproximadamente $9 \mu\text{mol/l}$. Na outra metade da população (concentração plasmática $> 20 \mu\text{mol/l}$), a moda era aproximadamente $30 \mu\text{mol/l}$. A eliminação da isoniazida depende principalmente da acetilação, catalisada por uma enzima acetiltransferase (Cap. 9). Populações brancas contêm, em termos gerais, números iguais de “acetiladores rápidos” e “acetiladores lentos”. A característica de acetilação rápida ou lenta é controlada por um único gene recessivo associado a atividade baixa da acetiltransferase hepática. Outros grupos étnicos apresentam proporções diferentes de acetiladores rápidos e lentos. A isoniazida causa duas formas distintas de toxicidade. Uma é a neuropatia periférica, que é produzida pela própria isoniazida e é mais comum em acetiladores lentos. A outra é a hepatotoxicidade, causada pela conversão do metabólito acetilado em acetil-hidrazina e é mais comum em acetiladores rápidos, pelo menos em algumas populações. Assim, essa variação genética produz uma alteração qualita-

³A expectativa de vida, obtida a partir de registros locais de pacientes com porfiria diagnosticados retrospectivamente em grandes grupos familiares na Escandinávia, era normal até o advento e amplo uso de barbitúricos e outros fármacos sedativos e anticonvulsivantes no século XX, quando houve uma queda. Existe uma grande e útil lista de fármacos a serem evitados no *British National Formulary*, juntamente com o aviso de que fármacos que não estejam na lista podem não ser necessariamente seguros em tais pacientes!

tiva no padrão de toxicidade causada pelo fármaco em diferentes populações.

A acetiltransferase também é importante no metabolismo de outros fármacos, incluindo **hidralazina** (Cap. 22), **procaïnamida** (Cap. 21), **dapsona** e várias outras sulfonamidas (Cap. 50), e a condição do acetilador influencia o *lúpus* induzido por fármacos, uma anomalia autoimune que afeta muitos órgãos, incluindo pele, articulações e rins, que é uma reação adversa idiopática causada por alguns desses agentes. Entretanto, nem a fenotipagem (medindo a cinética da transformação do fármaco) nem a genotipagem para acetiltransferase encontraram espaço na prática clínica de rotina, provavelmente porque tais substâncias são relativamente pouco usadas e existem tratamentos alternativos disponíveis que são geralmente preferidos.

OTOTOXICIDADE POR AMINOGLICOSÍDEOS

Nos exemplos anteriores, ocorrem variações na resposta a fármacos decorrentes de variações nos genes cromossômicos, ligados ao sexo ou herdados de maneira autossômica dominante ou autossômica recessiva. A suscetibilidade aumentada à perda de audição induzida por antibióticos aminoglicosídeos (Cap. 50) é, em algumas famílias, herdada de maneira diferente, ou seja, exclusivamente através da mãe a todos os seus filhos. Esse é o padrão esperado de um gene mitocondrial, e de fato a mutação predisponente mais comum é a *m.1555A>G*, uma mutação no DNA mitocondrial. Essa mutação é responsável por 30% a 60% da ototoxicidade por aminoglicosídeos na China, onde o uso desses fármacos é comum em função de seu baixo preço. Os aminoglicosídeos atuam através de ligação aos ribossomos bacterianos (Cap. 50), que compartilham propriedades com os ribossomos mitocondriais humanos; os aminoglicosídeos causam ototoxicidade em todos os indivíduos expostos a altas doses. A mutação *m.155A>G* torna os ribossomos mitocondriais ainda mais semelhantes aos seus correlatos bacterianos, aumentando a afinidade do fármaco que permanece ligado aos ribossomos nas células ciliares da cóclea durante vários meses após uma única dose em indivíduos suscetíveis. A pesquisa por essa variante pode ser apropriada em crianças que necessitem tratamento com aminoglicosídeos (Bitner-Glindzicz & Rahman, 2007).

FÁRMACOS TERAPÊUTICOS E TESTES FARMACOGENÔMICOS CLINICAMENTE DISPONÍVEIS

Previu-se que uma das primeiras aplicações do sequenciamento do genoma humano seriam testes clínicos para prever a responsividade a fármacos. Entretanto, seu desenvolvimento tem sido retardado por várias barreiras científicas, comerciais, políticas e educacionais (Flockhart *et al.*, 2009). O reembolso de fármacos caros, fornecidos pelo Estado ou pelo seguro de saúde, depende cada vez mais de evidências de custo-benefício. Novos testes precisam melhorar comprovadamente nossa atual capacidade de prescrever do modo mais eficiente, e devem levar a uma mudança bem definida na prescrição, tal como a utilização de um fármaco diferente ou uma posologia distinta. Até o momento, a evidência que fundamenta qualquer teste farmacogenético é menos convincente do que o ideal de um teste controlado aleatório (randomizado) de uma estratégia de prescrição informada farmacogeneticamente *versus* a melhor prática atual, mas alguns dos testes mencionados a seguir vêm sendo cada vez mais utilizados na prática clínica. Eles incluem testes de (a) variantes de diferentes antígenos leucocitários humanos (HLAs) que têm sido fortemente vinculados com suscetibilidades a algumas reações idiossincráticas graves; (b) genes que controlam certas particularidades do metabolismo de fármacos; e (c) codificação genética de alvos farmacológicos. Para um fármaco (**varfarina**), um teste combina informação genética sobre o metabolismo com informação sobre seu alvo. A suscetibilidade

genética dos cães da raça collie aos efeitos neurotóxicos da **ivermectina** mencionados no Capítulo 8 (rodapé da p. 99) é de grande importância em medicina veterinária. Ela resulta de uma variante da glicoproteína P que altera as propriedades da barreira hematoencefálica de cães de ancestralidade collie, e no futuro, genes que codificam proteínas que influenciam a distribuição de fármacos no ser humano também podem ser território fértil para novos testes.

Metodologia. Mutações na linha germinativa são passadas para a próxima geração onde estão presentes em todas as células; na prática, testes para tais mutações na linha germinativa são geralmente feitos em amostras de sangue venoso que contêm DNA cromossômico e mitocondrial nos leucócitos. As mutações nas células somáticas são a base da patogênese de alguns tumores (Cap. 5) e a presença ou ausência de tais mutações guia a seleção de fármacos. Os testes genômicos são realizados no DNA de amostras do tumor obtidas cirurgicamente. Os testes envolvem amplificação de sequência(s) relevante(s) e métodos biológicos moleculares, frequentemente utilizando tecnologia de chipe para identificar os vários polimorfismos.

TESTES DO GENE HLA

ABACAVIR E HLAB*5701

▼ O **abacavir** (Cap. 51) é um inibidor da transcriptase reversa que é altamente eficaz no tratamento da infecção por HIV. Seu uso tem sido limitado por causa da ocorrência de graves *rashes* cutâneos. A suscetibilidade a esse efeito adverso é intimamente ligada à variante **HLAB*5701** do antígeno leucocitário humano (HLA), e o teste para essa variante é amplamente usado e apoiado por testes prospectivos; ver Figura 11.2 (Lai-Goldman & Faruki, 2008).

ANTICONVULSIVANTES E HLAB*5701

▼ A **carbamazepina** (Cap. 44) também pode causar *rashes* graves (com risco à vida), incluindo a *síndrome de Stevens Johnson* (na qual um *rash* multiforme com bolhas e outras lesões estende-se para o trato gastrointestinal) e *necrólise epidérmica tóxica* (na qual a camada externa da pele se destaca da derme como se tivesse sido esgalhada). Essas reações associam-se a um alelo HLA particular, o **HLAB*1502**, que ocorre quase exclusivamente em descendentes asiáticos (Man *et al.*, 2007); o FDA recomenda que pacientes chineses devem ser pesquisados quanto a esse alelo antes de iniciar o tratamento. Pessoas que desenvolvem tal reação à carbamazepina podem desenvolver um problema similar se tratadas com **fenitoína**, e o mesmo alelo tem sido associado a reações de hipersensibilidade a esse fármaco também.

CLOZAPINA E HLA-DQB1*0201

▼ A **clozapina** é um fármaco antipsicótico de particular eficácia, com um padrão de efeitos adversos diferente dos agentes antipsicóticos clássicos (Cap. 45); seu uso é limitado devido à ocorrência de agranulocitose em aproximadamente 1% dos pacientes. Esse efeito adverso idiossincrático foi vinculado ao **HLA-DQB1*0201**, mas até o momento os estudos são pequenos e a especificidade e sensibilidade dos testes ainda devem ser estabelecidas.

TESTES GÊNICOS RELACIONADOS COM O METABOLISMO DE FÁRMACOS

TIOPURINAS E TPMT

▼ As tiopurinas (**tioguanina**, **mercaptopurina** e seu profármaco **azatioprina**; Cap. 55) têm sido usadas nos últimos 50 anos no tratamento de leucemias, incluindo a leucemia linfoblástica aguda (LLA, que representa aproximadamente um quinto de todas as malignidades da infância), e mais recentemente em doenças mais comuns, incluindo doença intestinal inflamatória, e ainda como imunossupressoras. Todos esses fármacos causam toxicidade em medula óssea e fígado, e são metabolizadas pela tiopurina-S-metiltransferase (TPMT), que está presente em células sanguíneas, assim como pela xantina oxidase. Existem

Farmacogenética

- Diversas anomalias hereditárias influenciam as respostas a fármacos, incluindo:
 - deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, um distúrbio ligado ao sexo, no qual homens afetados podem apresentar hemólise se expostos a várias substâncias, incluindo o antimalárico **primaquina**
 - deficiência de colinesterase plasmática, uma doença autossômica recessiva rara que confere sensibilidade ao bloqueador neuromuscular **suxametônio**
 - porfiria intermitente aguda, uma doença autossômica dominante mais grave em mulheres, e nas quais fármacos que induzem as enzimas CYP precipitam severas crises
 - deficiência do acetilador de fármacos, um distúrbio autossômico recessivo comum
 - suscetibilidade aumentada à ototoxicidade por aminoglicosídeos, que é conferida por uma mutação no DNA mitocondrial.
- Essas anomalias farmacogenéticas provam que as respostas aos fármacos podem ser determinadas geneticamente nos indivíduos.
- Os polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs, do inglês, *single nucleotide polymorphisms*) e as combinações de SNPs (haplótipos) em genes que codificam as proteínas envolvidas na distribuição ou ação do fármaco são comuns e permitem prever a resposta a fármacos. Os testes farmacogenômicos sanguíneos ou em tecidos removidos cirurgicamente estabeleceram associações entre diversas tais variantes e a resposta individual a fármacos, e vários desses testes são disponíveis para uso clínico embora não sejam usados uniformemente, e sua função na individualização do tratamento farmacológico está ainda sendo estabelecida.
- Tais testes estão disponíveis para:
 - algumas variantes do HLA que preveem toxicidade do **abacavir**, da **carbamazepina** e da **clozapina**
 - genes para certas enzimas metabolizadoras de fármacos, incluindo CYP2D6 e CYP2C9, e a tiopurina S-metiltransferase (TPMT)
 - linha germinativa e mutações somáticas nos receptores do fator de crescimento que permitem prever a reatividade a tratamentos de neoplasias, incluindo **imatinibe** e **trastuzumabe**.

grandes variações hereditárias na atividade da TPMT, com uma distribuição de frequência trimodal (Weinshilboum & Sladek, 1980); uma baixa atividade da TPMT no sangue associa-se a altas concentrações de nucleotídeos 6-tioguanina (TGN) ativos no sangue e com toxicidade da medula óssea, enquanto a atividade alta da TPMT se associa a concentrações menores de TGN e eficácia reduzida (Lennard *et al.*, 1989, 1990). Antes do tratamento com esses agentes, recomenda-se a fenotipagem (através de um teste sanguíneo da atividade da TPMT) ou genotipagem dos alelos da TPMT (TPMT*3A, TPMT*3C, TPMT*2). Mesmo com esse teste, é necessário o monitoramento cuidadoso da contagem de leucócitos devido aos fatores ambientais (p. ex., interação medicamentosa com o **alopurinol** em função de seu efeito sobre a xantina oxidase 0) (Cap. 56, Tabela 56.3).

5-FLUORURACILA (5-FU) E DPYD

▼ A **5-FU** (Cap. 55, Fig. 55.6) é usada extensivamente no tratamento de tumores sólidos, mas tem eficácia variável e toxicidade

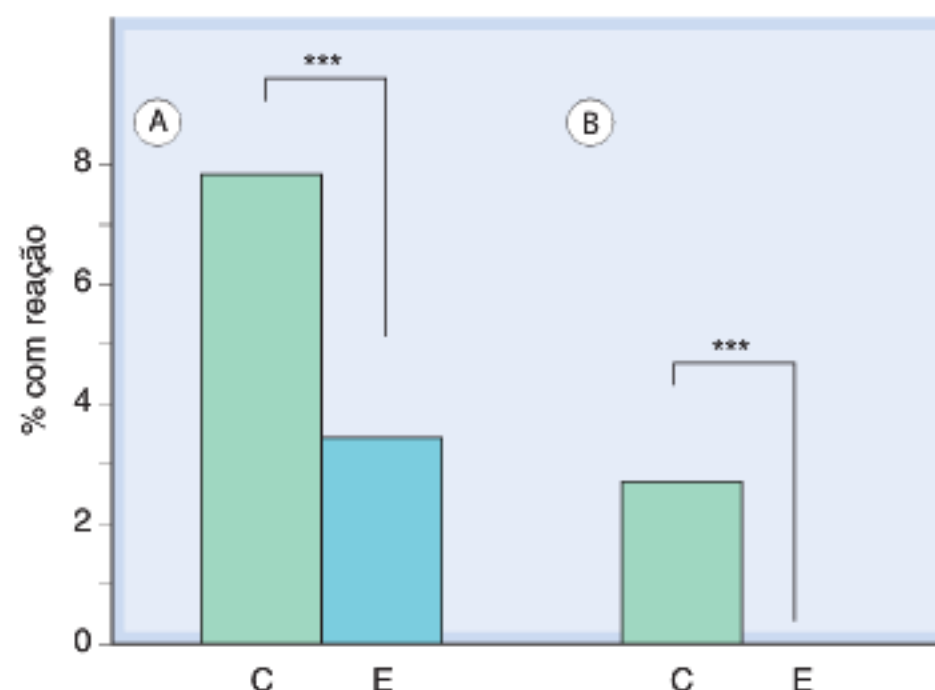


Fig. 11.2 A incidência de hipersensibilidade ao abacavir é reduzida pelo mapeamento farmacogenético.

No estudo PREDICT-1 (Mallal *et al.*, 2008), pacientes foram selecionados aleatoriamente para tratamento-padrão (grupo-controle, C) ou mapeamento farmacogenético prospectivo (grupo experimental, E). Todos os indivíduos do grupo-controle foram tratados com abacavir, mas somente aqueles do grupo experimental que eram *HLA-B*5701* negativos foram tratados com abacavir. Existiram dois resultados predefinidos: reações de hipersensibilidade clinicamente suspeitas [A] e reações clinicamente suspeitas que foram imunologicamente confirmadas por um teste positivo a adesivo [B]. Ambos os resultados favoreceram o grupo experimental ($P < 0,0001$). Figura redesenhada de Hughes AR *et al* 2008 *Pharmacogenetics Journal* 8: 365-374.

mucocutânea imprevisível. Esse composto é metabolizado pela di-hidropirimidina desidrogenase (DPYD), que apresenta múltiplas variantes genéticas funcionais clinicamente identificáveis. As informações genéticas atualmente disponíveis não são nem altamente sensíveis nem específicas, mas o FDA recomenda que esse fármaco não seja administrado a pacientes com deficiência de DPYD.

TAMOXIFENO E CYP2D6

▼ O **tamoxifeno** (Caps. 34 e 55) é metabolizado dando origem a um antagonista de estrogênio, o endoxifeno, pela CYP2D6 que é sujeita a acentuada variação polimórfica (Cap. 9); vários pequenos estudos de associação têm sugerido uma ligação entre o genótipo CYP2D6 e a eficácia. Estão disponíveis testes de genotipagem para CYP2D6, mas esperam-se resultados genéticos de ensaios comparativos de maior escala envolvendo tamoxifeno *versus* inibidores da aromatase. O tratamento com outros substratos da CYP2D6, por exemplo, com a **tetrabenazina**, usada no tratamento da doença de Huntington (Cap. 39), também pode ser influenciado pelo conhecimento do genótipo CYP2D6: o FDA recomenda que pacientes que são metabolizadores CYP2D6 lentos não utilizem mais do que 50 mg por dia, devido ao risco de grave depressão.

IRINOTECANO E UGT1A1*28

▼ O **irinotecano** é um inibidor da topoisomerase I (Cap. 55) com acentuada atividade contra neoplasias colorretais e de pulmão em uma minoria de pacientes, porém sua toxicidade (diarreia e depressão da medula óssea) pode ser grave. Ele age através de um metabólito ativo (SN-38) que é inativado por glicuronidação pela UDP-glicuronil-transferase (UGT; Cap. 9, Fig. 9.3). É comum essa enzima apresentar-se com atividade reduzida, fazendo surgir uma condição benigna hereditária de hiperbilirrubinemia conhecida como *síndrome de Gilbert*, na qual a bilirrubina não conjugada acumula-se no plasma. O teste genético para UGT1A1

está disponível clinicamente e prevê a farmacocinética do irinotecano e seus desfechos clínicos. Contudo, a melhor maneira de usar a informação proveniente desse teste ainda é incerta.

TESTES GENÉTICOS RELATIVOS A ALVOS FARMACOLÓGICOS

TRASTUZUMABE E HER2

▼ O **trastuzumabe** (“Herceptin”[®]; Cap. 55) é um anticorpo monoclonal que antagoniza o fator de crescimento epidérmico (EGF, do inglês, *epidermal growth factor*), por ligação a um dos seus receptores (receptor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 – HER2), que pode ocorrer no tecido tumoral como resultado de uma mutação somática. O fármaco é usado em pacientes com câncer de mama cujo tecido tumoral expressa excessivamente esse receptor. Observou-se que outros pacientes não se beneficiam desse medicamento.

DASATINIBE, IMATINIBE E BCR-ABL1

▼ O **dasatinibe** é um inibidor dual de BCR/ABL e Src tirosina quinase, usado nas malignidades hematológicas caracterizadas pela presença de um cromossomo Philadelphia, em particular a leucemia mieloide crônica (LMC) e alguns adultos com leucemia linfoblástica aguda (LLA). O cromossomo Philadelphia resulta de um defeito de translocação quando partes de dois cromossomos (9 e 22) trocam de lugar; parte de uma “região breakpoint cluster” (BCR) no cromossomo 22 se liga à região “Abelson-1” (ABL) do cromossomo 9. Uma mutação (T315I) no BCR/ABL confere resistência ao efeito inibidor do dasatinibe, e pacientes com essa variante não se beneficiam desse fármaco. Testes farmacológicos também estão sendo avaliados para o **imatinibe** (Cap. 55), outro inibidor de tirosina quinase usado em pacientes com LMC e outros distúrbios mielodisplásicos associados a rearranjos no gene para o receptor de fator de crescimento derivado de plaquetas ou para BCR/ABL.

TESTES GENÉTICOS COMBINADOS (METABOLISMO E ALVO)

VARFARINA E GENOTIPAGEM CYP2C9 + VKORC1

▼ A **varfarina** é por excelência um fármaco cuja posologia deve ser individualizada. Isso é feito determinando-se a INR (*international normalised ratio* – relação normalizada internacional), uma medida do seu efeito na coagulação sanguínea (Cap. 24). Entretanto, continua sendo comum a ocorrência de eventos trombóticos, apesar do tratamento (ausência de eficácia) e graves efeitos adversos (geralmente hemorragias). Com certeza podemos fazer melhor? A varfarina é o fármaco mais largamente usado para o qual testes farmacogenéticos têm sido propostos. A base para essa proposição é um estudo que mostra que os desfechos clínicos associam-se a polimorfismos no seu alvo-chave, a vitamina K epóxido redutase (VKOR; Fig. 24.5), e na CYP2C9, envolvida em seu metabolismo. A Figura 11.3 mostra os efeitos do haplótipo VKOR e do genótipo CYP2C9 na dose média da varfarina necessária para atingir o INR terapêutico. Algoritmos de posologia têm sido propostos com base nos resultados de testes para polimorfismos desses genes (Schwarz *et al.*, 2008), e podem ser introduzidos no uso geral.

*Nota da Revisão Científica: *Herceptin* é o nome comercial do trastuzumabe, também no Brasil.

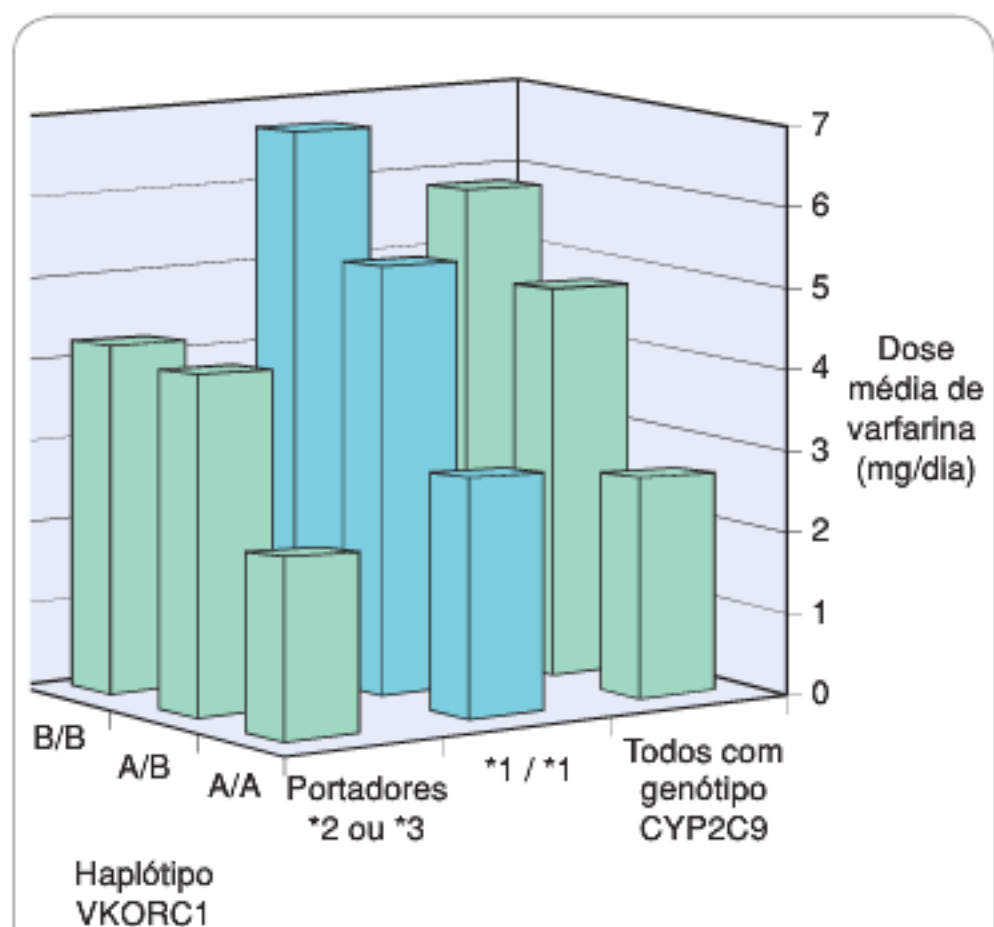


Fig. 11.3 Efeito do haplótipo VKOR e genótipo CYP2C9 na dose de varfarina.

Cento e oitenta e seis pacientes em tratamento prolongado com varfarina que já tinham sido estudados para CYP2C9 foram estudados retrospectivamente para variantes genéticas de VKOR (Rieder *et al.*, 2005). O haplótipo VKOR assim como o genótipo CYP2C9 influenciaram a dose média de varfarina (que tinha sido ajustada para atingir a INR terapêutica). A, haplótipos 1 e 2; B, haplótipos 7, 8 e 9. A/A, A/B e B/B representam combinações de haplótipos. *1/*1 representa homozigotos CYP2C9 tipo selvagem; *2 e *3 representam variantes do CYP2C9. Figura redesenhada de Beitelshes AL, McLeod HL 2006 Applying pharmacogenomics to enhance the use of biomarkers for drug effect and drug safety. TIPS 27: 498-502.

CONCLUSÕES

Estudos com gêmeos, assim como vários distúrbios de gene único bem documentados (incluindo as anomalias cromossômicas mendelianas – autossômica recessiva, dominante ou ligada ao sexo – e anomalias mitocondriais herdadas da mãe), provam o conceito de que a suscetibilidade aos efeitos adversos de fármacos, sejam eles farmacodinâmicos, farmacocinéticos ou idiossincráticos, pode ser determinada geneticamente. Os *screenings* farmacogenômicos oferecem a possibilidade de uma terapêutica mais precisa e “personalizada” para vários fármacos e distúrbios. Esse é um campo de intensa atividade de pesquisa, rápido progresso e altas expectativas, mas permanece um desafio provar que esses testes acrescentam à boa prática atual e melhoram os resultados.

REFERÊNCIAS E LEITURA ADICIONAL

- Beitelshes, A.L., McLeod, H.L., 2006. Applying pharmacogenomics to enhance the use of biomarkers for drug effect and drug safety. TIPS 27, 498–502. (Revisão sucinta do uso da farmacogenética para melhorar o gerenciamento do risco)
- Bitner-Glindzicz, M., Rahman, S., 2007. Ototoxicity caused by aminoglycosides is severe and permanent in genetically susceptible people. BMJ 335, 784–785.
- Davis, J.C., Furstenthal, L., Desai, A.A., et al., 2009. The microeconomics of personalized medicine: today’s challenge and tomorrow’s

- promise. Nat. Rev. Drug. Discov. 8, 279–286. (Argumenta que as principais barreiras ao teste genômico, anteriormente científicas, são agora cada vez mais associadas à economia)
- Flockhart, D.A., Skaar, T., Berlin, D.S., et al., 2009. Clinically available pharmacogenomics tests. Clin. Pharmacol. Ther. 86, 109–113.
- Hagar, S.B., Thummel, K.E., Burke, W., 2006. Adding pharmacogenetics information to drug labels: lessons learned. Pharmacogenet. Genomics. 16, 847–854. (Discute a abordagem cuidadosa para rotular revisões, e suas implicações)

- Hawwa, A.F., Millership, J.S., Collier, S., et al., 2008. Pharmacogenomic studies of the anticancer and immunosuppressive thiopurines mercaptopurine and azathioprine. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 66, 517-528.
- Kalow, W., 1997. Pharmacogenetics in biological perspective. *Pharmacol. Rev.* 49, 369-379.
- Kreek, M.J., Hart, G., Laforge, K.S., et al., 2005. Pharmacogenetics and human molecular genetics of opiate and cocaine addictions and their treatments. *Pharmacol. Rev.* 57, 1-26. *(Foca principalmente nos genes dos sistemas opioide e monoaminérgico com ligação à dependência de opioides ou cocaína)*
- Lai-Goldman, M., Faruki, H., 2008. Abacavir hypersensitivity: a model system for pharmacogenetic test adoption. *Genet. Med.* 10, 874-878.
- Lennard, L., van Loon, J.A., Weinshilboum, R.M., 1989. Pharmacogenetics of acute azathioprine toxicity: relationship to thiopurine methyltransferase genetic polymorphism. *Clin. Pharmacol. Ther.* 46, 149-154.
- Lennard, L., Lilleyman, J.S., van Loon, J.A., et al., 1990. Genetic variation in response to 6-mercaptopurine for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Lancet* 336, 225-229.
- Mallal, S., Phillips, E., Carosi, G., et al., 2008. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N. Engl. J. Med.* 358, 568-579.
- Maitland, M.L., Vasisht, K., Ratain, M.J., 2006. *TPMT, UGT1A1 and DPYD: genotyping to ensure safer cancer therapy? TIPS* 27, 432-437. *(Revisa as relações gene/fármaco-fenótipo do 6-MP, irinotecano e 5-FU)*
- Man, C.B., Kwan, P., Baum, L., et al., 2007. Association between HLA-B*1502 allele and anti-epileptic drug-induced cutaneous reactions in Han Chinese. *Epilepsia* 48, 1015-1018.
- Nebert, D.W., Vesell, E.S., 2006. Can personalized drug therapy be achieved? A closer look at pharmaco-metabonomics. *Trends. Pharmacol. Sci.* 27, 580-586. *(A metabonômica – perfil dos metabólitos do fármaco em um indivíduo – poderia complementar a genômica na obtenção da terapia farmacológica personalizada)*
- Rieder, M.J., Reiner, A.P., Gage, B.F., et al., 2005. Effect of VKORC1 haplotype on transcriptional regulation and warfarin dose. *N. Engl. J. Med.* 352, 2285-2293.
- Roskopf, D., Michel, M.C., 2008. Pharmacogenomics of G protein-coupled receptor ligands in cardiovascular medicine. *Pharmacol. Rev.* 60, 513-535. *(Foca principalmente os ligantes dos receptores adrenérgicos e da angiotensina II – uma revisão sóbria)*
- Schwarz, U.I., Ritchie, M.D., Bradford, Y., et al., 2008. Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation. *N. Engl. J. Med.* 358, 999-1008.
- Teml, A., Schaeffeler, E., Schwab, M., 2009. Pretreatment determination of TPMT—state of the art in clinical practice. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 65, 219-221, and related articles. *(Introduz uma questão dedicada ao impacto dos polimorfismos do TPMT no uso da tiopurina na prática clínica)*
- Weinshilboum, R.M., Sladek, S.L., 1980. Mercaptopurine pharmacogenetics: monogenic inheritance of erythrocyte thiopurine methyltransferase activity. *Am. J. Hum. Genet.* 32, 651-662.
- Yong, W.P., Innocenti, F., Ratain, M.J., 2006. The role of pharmacogenetics in cancer therapeutics. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 62, 35-46. *(Revisa os efeitos dos polimorfismos na linha germinativa e das mutações somáticas nos resultados terapêuticos e ressalta as aplicações potenciais)*

Recursos úteis na web

- http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/faq/snps.shtml. *(Boletim informativo útil sobre SNP)*
- http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/medicinepharma.shtml. *(Fonte útil de informação básica, incluindo definições, a partir do Projeto Genoma Humano)*

Mediadores químicos e o sistema nervoso autônomo

12

CONSIDERAÇÕES GERAIS

A rede de sinais químicos, juntamente com os receptores associados, por meio da qual as células do organismo se comunicam umas com as outras, oferece muitos alvos para a ação de fármacos e sempre tem sido um dos focos de atenção dos farmacologistas. Este capítulo trata da transmissão química no sistema nervoso periférico e das diversas maneiras pelas quais esse processo pode ser farmacologicamente modificado. Além da neurotransmissão, também discutiremos brevemente processos menos claramente definidos e coletivamente denominados neuromodulação, por meio da qual muitos mediadores e fármacos exercem controle sobre a função do sistema nervoso. A relativa simplicidade anatômica e fisiológica do sistema nervoso periférico tornou-o um campo de provas para muitas descobertas importantes sobre transmissão química, e os mesmos princípios gerais aplicam-se ao sistema nervoso central (Cap. 36). Para maior detalhamento, consultar Cooper *et al.* (2003), Robertson (2004) e Burnstock (2009).

ASPECTOS HISTÓRICOS

▼ Os primeiros estudos realizados com o sistema nervoso periférico foram fundamentais para a compreensão e classificação de muitos tipos importantes de ação farmacológica, por isso vale a pena contar um pouco dessa história. Bacq (1975) e Valenstein (2005) fornecem descrições excelentes.

A fisiologia experimental estabeleceu-se como forma de abordagem para a compreensão da função dos organismos vivos em meados do século XIX. O sistema nervoso periférico, e particularmente o sistema nervoso autônomo, receberam muita atenção. O fato de que a estimulação elétrica dos nervos era capaz de produzir uma grande variedade de efeitos fisiológicos — desde palidez cutânea até parada cardíaca — representou um verdadeiro desafio para a compreensão, em especial quanto ao modo pelo qual o sinal passava do nervo para o tecido efetor. Em 1877, Du Bois-Reymond foi o primeiro a expor os possíveis mecanismos envolvidos: “Dentre os processos naturais conhecidos capazes de transmitir a excitação, apenas dois, na minha opinião, são dignos de nota — ou existe no limite da substância contrátil uma secreção estimuladora... ou o fenômeno é de natureza elétrica.” De modo geral, houve uma preferência pelo segundo ponto de vista. Em 1869, foi demonstrado que uma substância exógena, a **muscarina**, era capaz de imitar os efeitos da estimulação do nervo vago, e que a **atropina** era capaz de inibir as ações tanto da muscarina quanto da estimulação do nervo. Em 1905, Langley demonstrou o mesmo processo utilizando **nicotina** e **curare** na junção neuromuscular. A maioria dos fisiologistas interpretou esses fenômenos como sendo o resultado respectivamente da estimulação e da inibição de terminações nervosas, e não como evidências da transmissão química. Como consequência, a sugestão de T R Elliott, feita em 1904, de que a **epinefrina** (**adrenalina**) era capaz de agir como um transmissor químico, mediando as ações do sistema nervoso simpático, foi recebida com frieza, até que Langley, professor de fisiologia em Cambridge, e uma figura eminente da época, sugeriu, 1 ano depois, que a transmissão para o músculo esque-

lético envolvia a secreção de uma substância relacionada com a nicotina pelas terminações nervosas.

Uma das observações-chave feitas por Elliott foi de que a degeneração das terminações nervosas simpáticas não abolia a sensibilidade das preparações de músculo liso à epinefrina (conforme previa a teoria elétrica), mas, na realidade, acentuava-a. A hipótese de transmissão química foi testada diretamente em 1907 por Dixon, que tentou mostrar que a estimulação do nervo vago fazia com que o coração de um cão liberasse para o sangue uma substância capaz de inibir outro coração. O experimento fracassou, e um clima de ceticismo prevaleceu.

Foi somente em 1921, na Alemanha, que Loewi mostrou que a estimulação do tronco vagossimpático conectado ao coração isolado e canulado de uma rã era capaz de provocar a liberação, na cânula, de uma substância (“*Vagusstoff*”) que, caso fosse transferida do primeiro coração para o segundo, inibia o segundo coração. Esse é um experimento clássico e muito citado que revelou ser de difícil reprodução, até mesmo para Loewi. Em um registro autobiográfico, Loewi conta-nos que a ideia da transmissão química surgiu em uma discussão travada em 1903, mas que o modo de testá-la experimentalmente somente lhe ocorreu após uma noite, em 1920, quando sonhou com o experimento apropriado. Ele fez algumas anotações sobre esse importante sonho no meio da noite, mas, pela manhã, não conseguiu ler o que ele mesmo havia escrito. O sonho gentilmente retornou na noite seguinte e, para não correr riscos, Loewi foi para o laboratório às 3 horas da madrugada e realizou o experimento com sucesso. O experimento de Loewi pode ser, e foi, criticado por diversas razões (poderia, por exemplo, ter sido o potássio, e não um neurotransmissor, que estava agindo sobre o coração receptor), mas vários experimentos posteriores provaram que ele estava certo. Suas descobertas podem ser resumidas da seguinte forma:

- A estimulação do vago provocava o surgimento, no perfusato do coração de rã, de uma substância capaz de produzir, no segundo coração, um efeito inibitório que se assemelhava à estimulação vagal.
- A estimulação do sistema nervoso simpático provocava o surgimento de uma substância capaz de acelerar o segundo coração. Por meio de medidas de fluorescência, Loewi concluiu posteriormente que essa substância era a epinefrina.
- A atropina impedia a ação inibidora do vago sobre o coração, mas não impedia a liberação da *Vagusstoff*. Portanto, a atropina impedia os efeitos, e não a liberação do transmissor.
- Quando a *Vagusstoff* era incubada com um triturado de músculo cardíaco, tornava-se inativa. Sabe-se hoje que esse efeito é decorrente da destruição enzimática da acetilcolina pela colinesterase.
- A **fisostigmina**, que potencializava o efeito da estimulação do vago sobre o coração, impedia a destruição da *Vagusstoff* pelo músculo cardíaco, fornecendo evidência de que a potencialização era resultante da inibição da colinesterase, que normalmente destrói a substância transmissora, a acetilcolina.

Alguns anos mais tarde, no início dos anos de 1930, Dale mostrou de maneira convincente que a acetilcolina também era a substância transmissora que agia na junção neuromuscular do músculo estriado e nos gânglios autônomos. Uma das chaves para o sucesso de Dale estava no uso de bioensaios altamente sensíveis, em especial com o músculo dorsal de sanguessuga, para medir a liberação de acetilcolina. A transmissão química nas terminações nervosas simpáticas foi demonstrada aproximadamente na mesma época que a transmissão colinérgica e por métodos muito semelhantes. Cannon e seus colaboradores, em Harvard, foram os primeiros a demonstrar de forma inequívoca o fenômeno da transmissão química nas terminações nervosas simpáticas. Por meio de experimentos *in vivo*, eles demonstraram que tecidos que se tornavam supersensíveis à

epinefrina como resultado de desnervação simpática prévia respondiam, após algum tempo, ao transmissor liberado pela estimulação de nervos simpáticos de outras partes do corpo. A identidade química do transmissor, que se apresentava tentadamente semelhante à epinefrina mas não era idêntico a ela, causou confusão durante muitos anos, até que, em 1946, von Euler mostrou que se tratava de seu derivado não metilado, a **norepinefrina (noradrenalina)**.

O SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO

O sistema nervoso autônomo por longo tempo ocupou a posição central na farmacologia da transmissão química.

BASES ANATÔMICAS E FISIOLÓGICAS

O sistema nervoso autônomo (Robertson, 2004) é composto de três divisões anatômicas principais: a *simpática*, a *parassimpática* e o sistema nervoso *entérico*. Os sistemas simpático e parassimpático (Fig. 12.1) estabelecem um vínculo entre o sistema nervoso central e os órgãos periféricos. O sistema nervoso entérico compreende os plexos nervosos intrínsecos do trato gastrointestinal, que estão intimamente interconectados com os sistemas simpático e parassimpático.

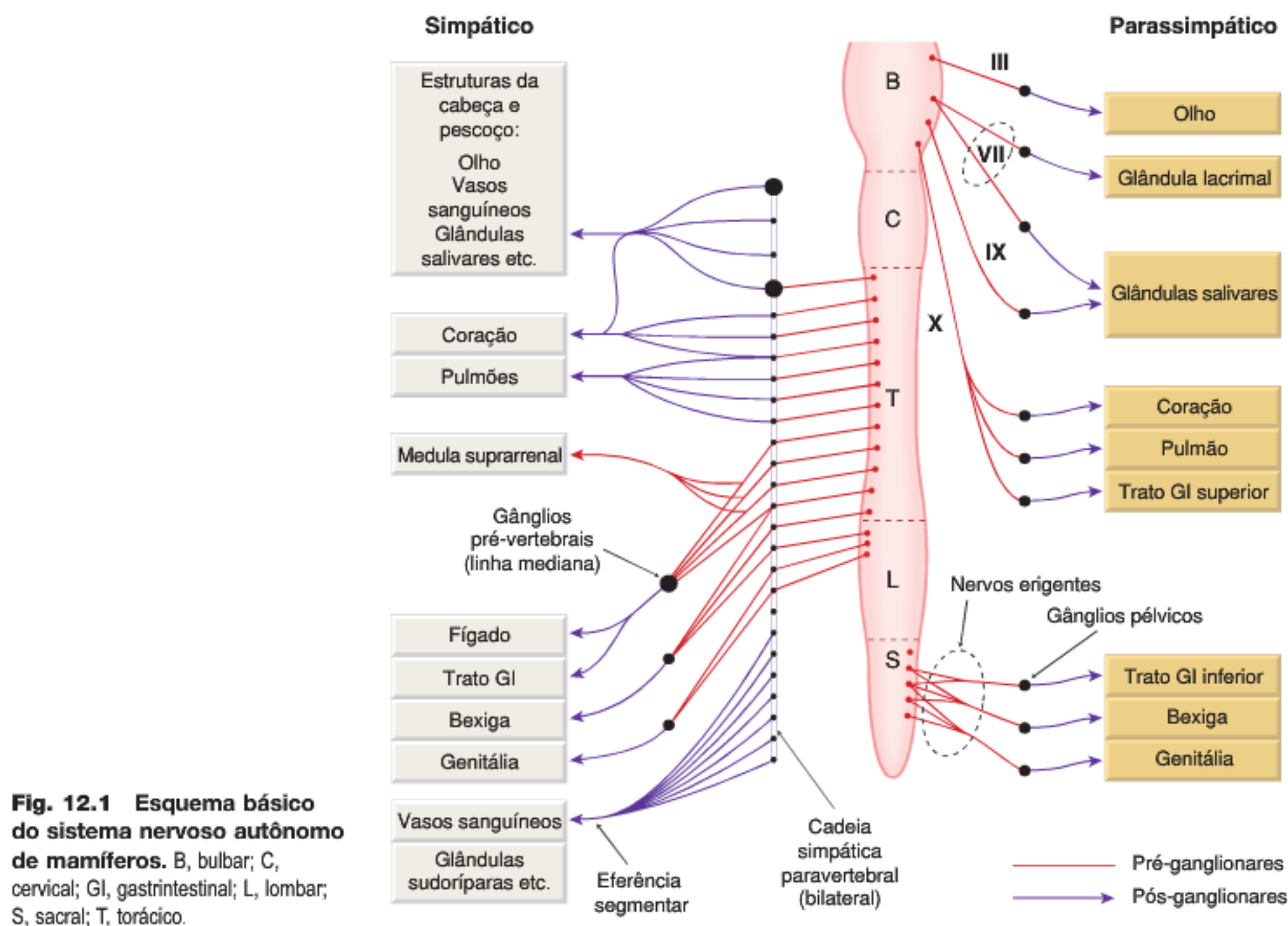
O sistema nervoso autônomo conduz todas as informações provenientes do sistema nervoso central para o restante do organismo, exceto para a inervação motora dos músculos esqueléticos. O sistema nervoso entérico possui recursos integrativos suficientes que permitem o seu funcionamento de modo independente do sistema nervoso central, porém

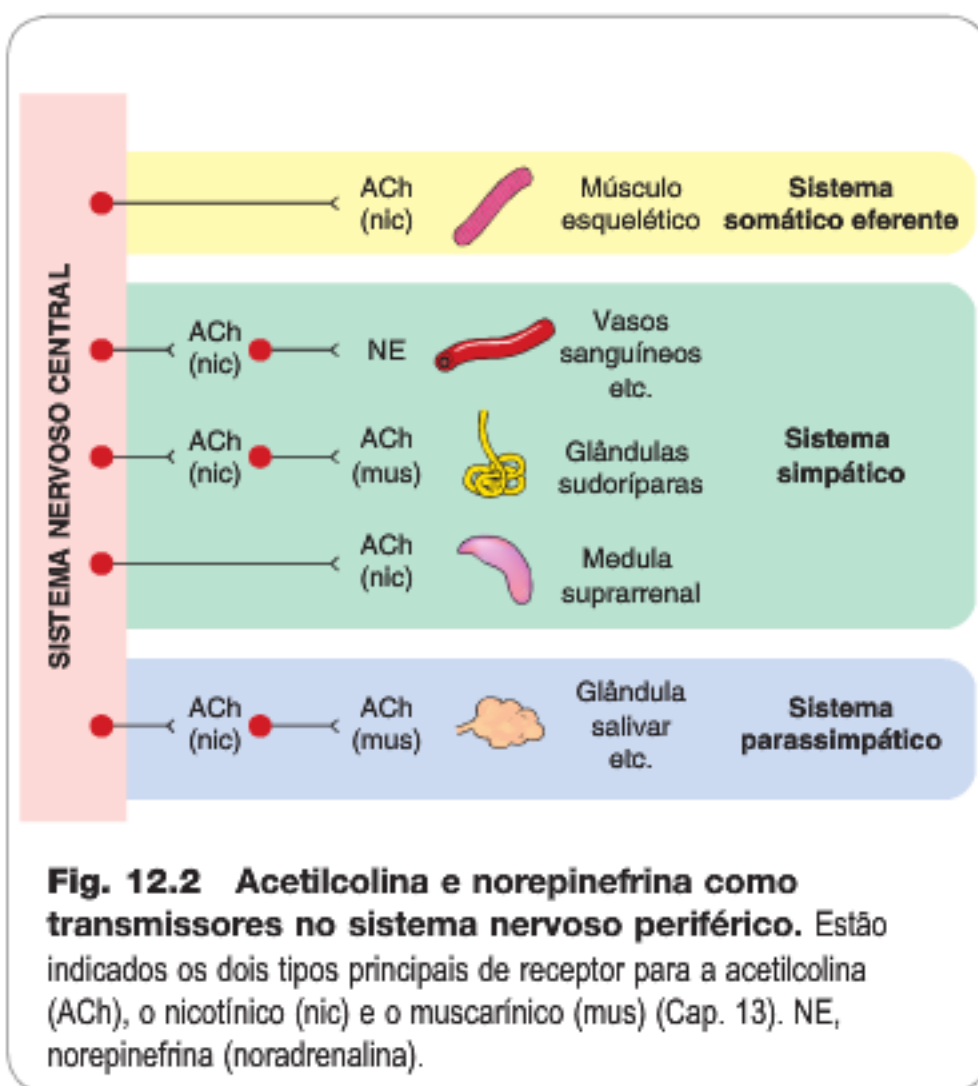
os sistemas simpático e parassimpático são agentes do sistema nervoso central e não são capazes de funcionar sem ele. O sistema nervoso autônomo está em grande parte fora da influência do controle voluntário. Os principais processos que ele regula são:

- a contração e o relaxamento da musculatura lisa de vasos e vísceras
- todas as secreções exócrinas e algumas endócrinas
- os batimentos cardíacos
- o metabolismo energético, particularmente no fígado e nos músculos esqueléticos.

Um certo grau de controle autonômico também afeta muitos outros sistemas, que incluem os rins, o sistema imunológico e o sistema somatossensorial. A via eferente autônoma consiste em dois neurônios dispostos em série, enquanto no sistema motor somático, um único neurônio motor conecta o sistema nervoso central à fibra muscular esquelética (Fig. 12.2). Os dois neurônios da via autônoma são conhecidos, respectivamente, como *pré-ganglionar* e *pós-ganglionar*. No sistema nervoso simpático, as sinapses estão situadas em *gânglios autônomos*, que se localizam fora do sistema nervoso central e contêm as terminações nervosas das fibras pré-ganglionares e os corpos celulares dos neurônios pós-ganglionares. Nas vias parassimpáticas, as células pós-ganglionares são encontradas principalmente nos órgãos-alvo, e gânglios parassimpáticos isolados (p. ex., o gânglio ciliar) são encontrados apenas na cabeça e no pescoço.

Os corpos celulares dos neurônios simpáticos pré-ganglionares situam-se no *corno lateral* da substância cinzenta dos segmentos torácicos e lombares da medula espinal, e as





fibras deixam a medula espinal em nervos espinais como *emergência simpático toracolombar*. As fibras pré-ganglionares fazem sinapse nas *cadeias paravertebrais* de gânglios simpáticos, situadas em ambos os lados da coluna vertebral. Esses gânglios contêm os corpos celulares dos neurônios simpáticos pós-ganglionares, cujos axônios se reúnem no nervo espinal. Muitas das fibras simpáticas pós-ganglionares alcançam seus destinos periféricos por meio de ramos dos nervos espinais. Outras, cujos destinos são as vísceras abdominais e pélvicas, têm seus corpos celulares em um grupo de *gânglios pré-vertebrais* desprovidos de par e localizados na cavidade abdominal. A única exceção a essa estrutura formada por dois neurônios é a inervação da medula da glândula suprarrenal. As células secretoras de catecolaminas da medula suprarrenal são, na realidade, neurônios simpáticos pós-ganglionares modificados, e os nervos que innervam a glândula são equivalentes às fibras pré-ganglionares.

Os nervos parassimpáticos emergem de duas regiões diferentes do sistema nervoso central. A *emergência craniana* consiste em fibras pré-ganglionares de certos nervos cranianos, ou seja, do *nervo oculomotor* (que transporta fibras parassimpáticas destinadas aos olhos), dos *nervos facial e glossofaríngeo* (que transportam fibras para as glândulas salivares e para a nasofaringe) e do *nervo vago* (que transporta fibras para as vísceras torácicas e abdominais). Os gânglios encontram-se espalhados e em íntima relação com os órgãos-alvo; os neurônios pós-ganglionares são muito curtos quando comparados aos do sistema simpático. As fibras parassimpáticas cujos destinos são as vísceras abdominais e pélvicas saem da medula espinal como *emergência sacral*. Trata-se de um feixe de nervos conhecido como *nervos eretores* (porque sua estimulação provoca ereção genital — um fato de certa importância para os responsáveis pela inseminação artificial do gado). Essas fibras fazem sinapse em um grupo de *gânglios pélvicos* dispersos, de onde as fibras pós-ganglionares curtas saem e rumam para tecidos-alvo como a bexiga, o reto e os órgãos genitais. Os gânglios pélvicos transportam tanto fibras simpáticas quanto parassimpáticas, e as duas divisões não são anatomicamente distintas nessa região.

O sistema nervoso entérico (revisto por Goyal & Hirano, 1996) consiste em neurônios cujos corpos celulares estão situados nos plexos intramurais da parede do intestino. Estima-se que haja mais células nesse sistema do que na

medula espinal, e, em termos funcionais, tais células não se encaixam de forma simples na classificação simpático/parassimpático. Os nervos provenientes dos sistemas simpático e parassimpático terminam em neurônios entéricos e também seguem diretamente para músculos lisos, glândulas e vasos sanguíneos. Alguns neurônios entéricos atuam como mecanorreceptores ou quimiorreceptores, constituindo vias reflexas locais capazes de controlar a função gastrointestinal sem estímulos externos. O sistema nervoso entérico é farmacologicamente mais complexo que os sistemas simpático e parassimpático e envolve muitos neuropeptídeos e outros transmissores (como 5-hidroxitriptamina, óxido nítrico e ATP).

Em alguns locais (p. ex., no músculo liso visceral do intestino e da bexiga, e no coração), os sistemas simpático e parassimpático produzem efeitos opostos; há, contudo, outros locais onde apenas uma divisão do sistema autônomo opera. As *glândulas sudoríparas* e a maioria dos *vasos sanguíneos*, por exemplo, têm apenas inervação simpática, ao passo que o *músculo ciliar* do olho tem apenas inervação parassimpática. A *musculatura lisa dos brônquios* tem apenas inervação parassimpática (constritora) (embora seu tônus seja altamente sensível à epinefrina circulante — que provavelmente age inibindo a inervação constritora, e não diretamente sobre o músculo liso). As *artérias de resistência* (Cap. 22) possuem inervação simpática vasoconstritora, mas não apresentam inervação parassimpática; em vez disso, o tônus constritor é contrabalançado por uma liberação basal de óxido nítrico proveniente das células endoteliais (Cap. 20). Existem outros exemplos, como as *glândulas salivares*, em que os dois sistemas produzem efeitos semelhantes, e não opostos.

Assim, é um erro considerar os sistemas simpático e parassimpático simplesmente como oponentes fisiológicos. Cada um cumpre sua própria função fisiológica e pode estar mais ou menos ativo em determinado órgão ou tecido de acordo com a necessidade do momento. Cannon enfatizou de modo apropriado o papel geral do sistema simpático no desencadeamento de reações de “luta ou fuga” em situações de emergência, porém tais situações são raras para a maioria dos animais. No dia a dia, o sistema nervoso autônomo age de modo contínuo controlando funções locais específicas, como, por exemplo, o ajuste do organismo às mudanças de postura, ao exercício ou à temperatura ambiente (Jänig & McLachlan, 1992). O conceito popular sobre a existência de um *continuum* entre o estado extremo de “repouso e digestão” (parassimpático ativo e simpático inativo) e o estado extremo de luta ou fuga de uma situação de emergência (simpático ativo e parassimpático inativo) é uma supersimplificação.

A Tabela 12.1 lista algumas das respostas autonômicas mais importantes que ocorrem nos seres humanos.

TRANSMISORES NO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO

Os dois principais neurotransmissores que operam no sistema autônomo são a **acetilcolina** e a **norepinefrina**, cujos sítios de ação são mostrados de modo esquemático na Figura 12.2. Esse esquema também mostra o tipo de receptor pós-sináptico com o qual os transmissores interagem em diferentes sítios (discutido com mais detalhes nos Caps. 13 e 14). Algumas regras gerais são as seguintes:

- Todas as fibras nervosas motoras que deixam o sistema nervoso central liberam acetilcolina, que age nos *receptores nicotínicos* (embora, nos gânglios autônomos, uma pequena parte da estimulação seja resultante da ativação de *receptores muscarínicos*; Cap. 13).
- Todas as fibras parassimpáticas pós-ganglionares liberam acetilcolina, que age nos receptores muscarínicos.

Tabela 12.1 Principais efeitos do sistema nervoso autônomo

Órgão	Efeito simpático	Tipo de receptor adrenérgico ^a	Efeito parassimpático	Tipo de receptor colinérgico ^a
Coração				
Nó sinusal	Frequência ↑	β_1	Frequência ↓	M_2
Músculo atrial	Força ↑	β_1	Força ↓	M_2
Nó atrioventricular	Automatismo ↑	β_1	Velocidade de condução ↓ Bloqueio atrioventricular	M_2
Músculo ventricular	Automatismo ↑ Força ↑	β_1	Nenhum efeito	M_2
Vasos sanguíneos				
Arteriolas				
Coronárias	Constricção	α	Nenhum efeito	—
Músculos	Dilatação	β_2	Nenhum efeito	—
Vísceras, pele, cérebro	Constricção	α	Nenhum efeito	—
Tecido erétil	Constricção	α	Dilatação	M_3^b
Glândulas salivares	Constricção	α	Dilatação	M_3^b
Veias	Constricção Dilatação	α β_2	Nenhum efeito Nenhum efeito	— —
Vísceras				
Brônquios				
Musculatura lisa	Sem inervação simpática; há, porém, dilatação por efeito da epinefrina (adrenalina) circulante	β_2	Constricção	M_3
Glândulas	Nenhum efeito	—	Secreção	M_3
Trato gastrointestinal				
Musculatura lisa	Motilidade ↓	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_2$	Motilidade ↑	M_3
Esfíncteres	Constricção	α_2, β_2	Dilatação	M_3
Glândulas	Nenhum efeito	—	Secreção	M_3
			Secreção de ácido gástrico	M_1
Bexiga	Relaxamento	β_2	Contração	M_3
	Constricção do esfíncter	α_1	Relaxamento do esfíncter	M_3
Útero				
Grávido	Contração	α	Variável	—
Não grávido	Relaxamento	β_2		
Órgãos sexuais masculinos	Ejaculação	α	Ereção	M_3^b
Olho				
Pupila	Dilatação	α	Constricção	M_3
Músculo ciliar	Relaxamento (leve)	β	Contração	M_3
Pele				
Glândulas sudoríparas	Secreção (principalmente colinérgica via receptores M_3)	—	Nenhum efeito	—
Músculos piloerectores	Piloereção	α	Nenhum efeito	—
Glândulas salivares	Secreção	α, β	Secreção	M_3
Glândulas lacrimais	Nenhum efeito	—	Secreção	M_3
Rim	Secreção de renina	β_1	Nenhum efeito	—
Fígado	Glicogenólise Gliconeogênese	α, β_2	Nenhum efeito	—

^aOs tipos de receptores adrenérgicos e colinérgicos mostrados são descritos mais completamente nos Capítulos 13 e 14. Transmissores químicos diferentes da acetilcolina e norepinefrina contribuem para muitas dessas respostas (Tabela 12.2).

^bOs efeitos vasodilatadores dos receptores M_3 resultam da liberação de óxido nítrico pelas células endoteliais (Cap. 22).

Anatomia básica do sistema nervoso autônomo



- O sistema nervoso autônomo é composto de três divisões: *simpática*, *parassimpática* e *entérica*.
- O padrão básico (dois neurônios) dos sistemas simpático e parassimpático consiste em um neurônio *pré-ganglionar* com o corpo celular no sistema nervoso central (SNC) e um neurônio *pós-ganglionar* com seu corpo celular em um gânglio autônomo.
- O sistema parassimpático está conectado ao SNC por meio da:
 - emergência em nervos cranianos (III, VII, IX, X)
 - emergência sacral.
- Os gânglios parassimpáticos geralmente estão próximos do órgão-alvo ou em seu interior.
- A emergência simpática deixa o SNC por raízes espinais torácicas e lombares. Os gânglios simpáticos formam duas cadeias paravertebrais, e há também gânglios na linha média do corpo.
- O sistema nervoso entérico consiste em neurônios situados nos plexos intramurais do trato gastrointestinal. Ele recebe estímulos dos sistemas simpático e parassimpático, mas é capaz de agir isoladamente, controlando as funções motoras e secretórias do intestino.

Fisiologia do sistema nervoso autônomo



- O sistema autônomo controla a musculatura lisa (visceral e vascular), as secreções exócrinas (e algumas endócrinas), a frequência e a força de contração cardíacas, e certos processos metabólicos (p. ex., a utilização da glicose).
- Os sistemas simpático e parassimpático têm ações antagônicas em algumas situações (p. ex., no controle da frequência cardíaca e sobre a musculatura lisa gastrointestinal), mas não em outras (p. ex., sobre as glândulas salivares e o músculo ciliar).
- A atividade simpática aumenta durante o estresse (resposta de "luta ou fuga"), enquanto a atividade parassimpática predomina durante a saciedade e o repouso. Sob condições normais, ou seja, quando o organismo não está em situações extremas, ambos os sistemas exercem um controle fisiológico contínuo sobre órgãos específicos.
- Todas as fibras simpáticas pós-ganglionares (com uma exceção importante) liberam norepinefrina, que pode agir sobre *receptores α* ou *β -adrenérgicos* (Cap. 14). A única exceção consiste na inervação simpática das glândulas sudoríparas, onde a transmissão resulta da ação da acetilcolina sobre receptores muscarínicos. Em algumas espécies, porém não em seres humanos, a vasodilatação no músculo esquelético é produzida por fibras nervosas simpáticas colinérgicas.

A acetilcolina e a norepinefrina são os transmissores autonômicos de maior destaque e são fundamentais para a compreensão da farmacologia autonômica. Contudo, muitos outros mediadores químicos também são liberados pelos neurônios autonômicos (ver adiante), e sua importância funcional está se tornando cada vez mais clara.

Transmissores do sistema nervoso autônomo



- Os principais transmissores são a **acetilcolina (ACh)** e a **norepinefrina**.
- Os neurônios pré-ganglionares são colinérgicos, e a transmissão nos gânglios ocorre através dos receptores nicotínicos da ACh (embora os receptores muscarínicos da ACh também estejam presentes em células pós-ganglionares).
- Os neurônios parassimpáticos pós-ganglionares são colinérgicos, atuando nos receptores muscarínicos de órgãos-alvo.
- Os neurônios simpáticos pós-ganglionares são, fundamentalmente, noradrenérgicos, embora alguns sejam colinérgicos (p. ex., glândulas sudoríparas).
- Transmissores outros, além da norepinefrina e acetilcolina (transmissores NANC) também são abundantes no sistema nervoso autônomo. Os principais são o óxido nítrico e o peptídeo vasoativo intestinal (parassimpático), o ATP e o neuropeptídeo Y (simpático). Há também a participação de outros mediadores, como a 5-hidroxitriptamina, o GABA e a dopamina.
- A cotransmissão é um fenômeno geral.

NANC, não adrenérgico, não colinérgico; ATP, adenosina trifosfato; GABA, ácido γ -aminobutírico.

ALGUNS PRINCÍPIOS GERAIS DA TRANSMISSÃO QUÍMICA

Os processos básicos da transmissão química — a liberação de mediadores e sua interação com os receptores situados nas células-alvo — são descritos nos Capítulos 4 e 3, respectivamente. Neste capítulo, estudaremos algumas características gerais da transmissão química de particular relevância para a farmacologia. Muitos desses princípios aplicam-se também ao sistema nervoso central e são retomados no Capítulo 36.

PRINCÍPIO DE DALE

▼ Em seu enunciado moderno, o princípio de Dale, exposto em 1934, afirma que: "Um neurônio maduro libera o mesmo transmissor (ou transmissores) em todas as suas sinapses." Dale considerava improvável que um único neurônio pudesse armazenar e liberar diferentes transmissores em terminações nervosas diferentes, e seu ponto de vista foi corroborado por evidências fisiológicas e neuroquímicas. Sabe-se agora, no entanto, que há situações nas quais diferentes transmissores são liberados de diferentes terminações do mesmo neurônio. Além disso, a maioria dos neurônios libera mais de um transmissor (ver Cotransmissão, adiante) e pode mudar seu repertório de transmissores, como, por exemplo, durante o desenvolvimento ou em resposta a uma lesão. Adicionalmente (Fig. 4.12), o equilíbrio do coquetel de mediadores liberado por uma terminação nervosa pode variar em função das condições do estímulo e em resposta a moduladores pré-sinápticos. O princípio de Dale foi elaborado, é claro, muito antes da descoberta dessas complexidades, e é provável que agora ele já tenha perdido sua utilidade, embora os puristas pareçam curiosamente relutantes em abandoná-lo.

SUPERSENSIBILIDADE POR DESNERVAÇÃO

Principalmente com base no trabalho de Cannon sobre o sistema simpático, sabe-se que, quando um nervo é seccionado e suas terminações degeneram, a estrutura por ele innervada torna-se supersensível à substância transmissora liberada pelas terminações. Dessa forma, o músculo esquelético,

que normalmente responde à acetilcolina injetada apenas quando uma dose grande é administrada diretamente no sangue arterial, responderá, após a desnervação, contraindo-se a quantidades muito menores. Outros órgãos, como as glândulas salivares e os vasos sanguíneos, mostram uma supersensibilidade semelhante à da acetilcolina e à da norepinefrina quando os nervos pós-ganglionares degeneram, e há evidências de que vias do sistema nervoso central se comportam da mesma forma.

▼ Vários mecanismos contribuem para a supersensibilidade por desnervação, e a extensão e o mecanismo do fenômeno variam de órgão para órgão. Os seguintes mecanismos já foram registrados (Luis e Noel, 2009):

- **Proliferação de receptores.** É particularmente acentuada no músculo esquelético, onde o número de receptores para a acetilcolina aumenta 20 vezes ou mais após a desnervação; os receptores, normalmente localizados na região da placa terminal das fibras, espalham-se sobre toda a superfície. Em outros sistemas, o aumento do número de receptores é muito menor, ou mesmo completamente ausente.
- **Perda de mecanismos de remoção do transmissor.** Nas sinapses noradrenérgicas, a perda da captura neuronal de norepinefrina (Cap. 14) contribui substancialmente para a supersensibilidade por desnervação. Nas sinapses colinérgicas, ocorre perda parcial de colinesterase (Cap. 13).
- **Aumento da responsividade pós-juncional.** As células da musculatura lisa tornam-se parcialmente despolarizadas e hiperexcitáveis após a desnervação (devido em parte a redução da atividade da $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$; Cap. 4) e esse fenômeno contribui apreciavelmente para a sua supersensibilidade. Pode também ocorrer aumento da sinalização de Ca^{2+} , acarretando melhora do acoplamento excitação-contração.

A supersensibilidade pode ocorrer, mas de modo menos acentuado, quando a transmissão é interrompida por processos outros que não a secção do nervo. O bloqueio farmacológico da transmissão ganglionar, por exemplo, quando mantido por alguns dias, causa algum grau de supersensibilidade nos órgãos-alvo, e o bloqueio a longo prazo de receptores pós-sinápticos também provoca a proliferação de receptores, tornando a célula supersensível quando o agente bloqueador é removido. Fenômenos como esses são importantes quando ocorrem no sistema nervoso central, onde a supersensibilidade pode provocar um efeito “rebote” quando fármacos que comprometem a transmissão sináptica são administrados durante algum tempo e, em seguida, suspensos.

MODULAÇÃO PRÉ-SINÁPTICA

As terminações pré-sinápticas que sintetizam e liberam transmissores em resposta à atividade elétrica na fibra nervosa frequentemente são, elas próprias, sensíveis a substâncias transmissoras e a outras substâncias que podem ser produzidas localmente nos tecidos (para uma revisão sobre esse assunto, ver Boehm e Kubista, 2002). Tais ações pré-sinápticas geralmente têm o efeito de inibir a liberação do transmissor, mas podem exacerbá-la. A Figura 12.3A mostra o efeito inibidor da epinefrina sobre a liberação de acetilcolina (evocada por estimulação elétrica) das terminações nervosas parassimpáticas pós-ganglionares do intestino. A liberação de norepinefrina das terminações nervosas simpáticas vizinhas também pode inibir a liberação de acetilcolina. As terminações nervosas noradrenérgicas e colinérgicas frequentemente estão situadas próximas umas das outras no plexo mioentérico, de modo que os efeitos antagônicos dos sistemas simpático e parassimpático resultam não apenas dos efeitos opostos dos dois transmissores sobre as células do músculo liso, mas também da inibição da liberação de acetilcolina pela norepinefrina que age sobre as terminações nervosas parassimpáticas. Uma situação parecida de inibição pré-sináptica recíproca ocorre no coração, onde a norepinefrina inibe a liberação de acetilcolina, como no plexo mioentérico, e a acetilcolina também inibe a liberação de norepinefrina. Esses são exemplos de *interações heterotrópicas*,

nas quais um neurotransmissor afeta a liberação do outro. Entretanto, também ocorrem *interações homotrópicas*, nas quais o transmissor, ligando-se a autorreceptores pré-sinápticos, afeta as terminações nervosas de onde está sendo liberado. Esse tipo de *retroalimentação (feedback) autoinibitória* atua eficientemente nas terminações nervosas noradrenérgicas (Starke *et al.*, 1989). A Figura 12.3B mostra que, em camundongos normais, a liberação de norepinefrina pelo hipocampo sofre um aumento apenas modesto quando o número de salvas de estímulos aumenta de um para 64. Em camundongos transgênicos deficientes de um tipo específico de receptor α_2 -adrenérgico pré-sináptico (Cap. 14), a quantidade liberada pela salva de estímulos mais prolongados é muito maior, apesar de a quantidade liberada por um estímulo isolado não se alterar. Isso ocorre porque com apenas um ou poucos estímulos, não há oportunidade para que a retroalimentação autoinibitória se desenvolva, enquanto com salvas de estímulos mais longos a inibição passa a operar eficientemente. Uma retroalimentação autoinibitória semelhante ocorre com muitos transmissores, incluindo acetilcolina e 5-hidroxitriptamina.

Tanto no sistema noradrenérgico quanto no colinérgico, os autorreceptores pré-sinápticos são farmacologicamente distintos dos receptores pós-sinápticos (Caps. 13 e 14), e existem fármacos que agem seletivamente, como agonistas ou antagonistas, sobre os receptores pré ou pós-sinápticos.

As terminações nervosas colinérgicas e noradrenérgicas respondem não apenas à acetilcolina e à norepinefrina, conforme descrito anteriormente, mas também a outras substâncias que são liberadas como cotransmissores, como o ATP e o neuropeptídeo Y (NPY), ou derivadas de outras fontes, que incluem óxido nítrico, prostaglandinas, adenosina, dopamina, 5-hidroxitriptamina, GABA, peptídeos opioides, endocanabinoides e muitas outras substâncias. O papel fisiológico e a importância farmacológica dessas diferentes interações ainda não são claros (ver revisão de Vizi, 2001), contudo a descrição do sistema nervoso autônomo, representada na Figura 12.2, é sem dúvida uma supersimplificação. A Figura 12.4 mostra algumas das principais interações pré-sinápticas que ocorrem entre neurônios autônomos e traz um resumo das numerosas influências químicas que regulam a liberação dos transmissores dos neurônios noradrenérgicos.

Os receptores pré-sinápticos regulam a liberação dos transmissores, principalmente influenciando na entrada de Ca^{2+} na terminação nervosa (Cap. 4), mas também por outros mecanismos (Kubista e Boehm, 2006). A maioria dos receptores pré-sinápticos é do tipo acoplado à proteína G (Cap. 3), que controla a função dos canais de cálcio e de potássio por meio de segundos mensageiros que regulam o estado de fosforilação das proteínas dos canais, ou por meio de uma interação direta das proteínas G com os canais. A liberação de transmissores é inibida quando a abertura dos canais de cálcio é inibida, ou quando a abertura dos canais de potássio é aumentada (Cap. 4); em muitos casos, ambos os mecanismos operam simultaneamente. Também ocorre regulação pré-sináptica por intermédio de receptores ligados diretamente aos canais iônicos (receptores ionotrópicos; Cap. 3) e não de receptores ligados às proteínas G (Kubista e Boehm, 2006). Os receptores nicotínicos para a acetilcolina (nAChRs) são particularmente importantes nesse aspecto. Eles podem facilitar ou inibir a liberação de outros transmissores, como o glutamato (Cap. 36), e a maioria dos receptores nicotínicos para a ACh expressos no sistema nervoso central tem localização pré-sináptica. Outro exemplo é o receptor GABA_A , cuja ação consiste em inibir a liberação de transmissores (Caps. 4 e 37). Outros receptores ionotrópicos, como aqueles ativados pelo ATP e pela 5-hidroxitriptamina (Caps. 15 e 16), podem ter efeitos semelhantes sobre a liberação de transmissores.

MODULAÇÃO PÓS-SINÁPTICA

Os mediadores químicos agem com frequência sobre estruturas pós-sinápticas, que incluem neurônios, células da mus-

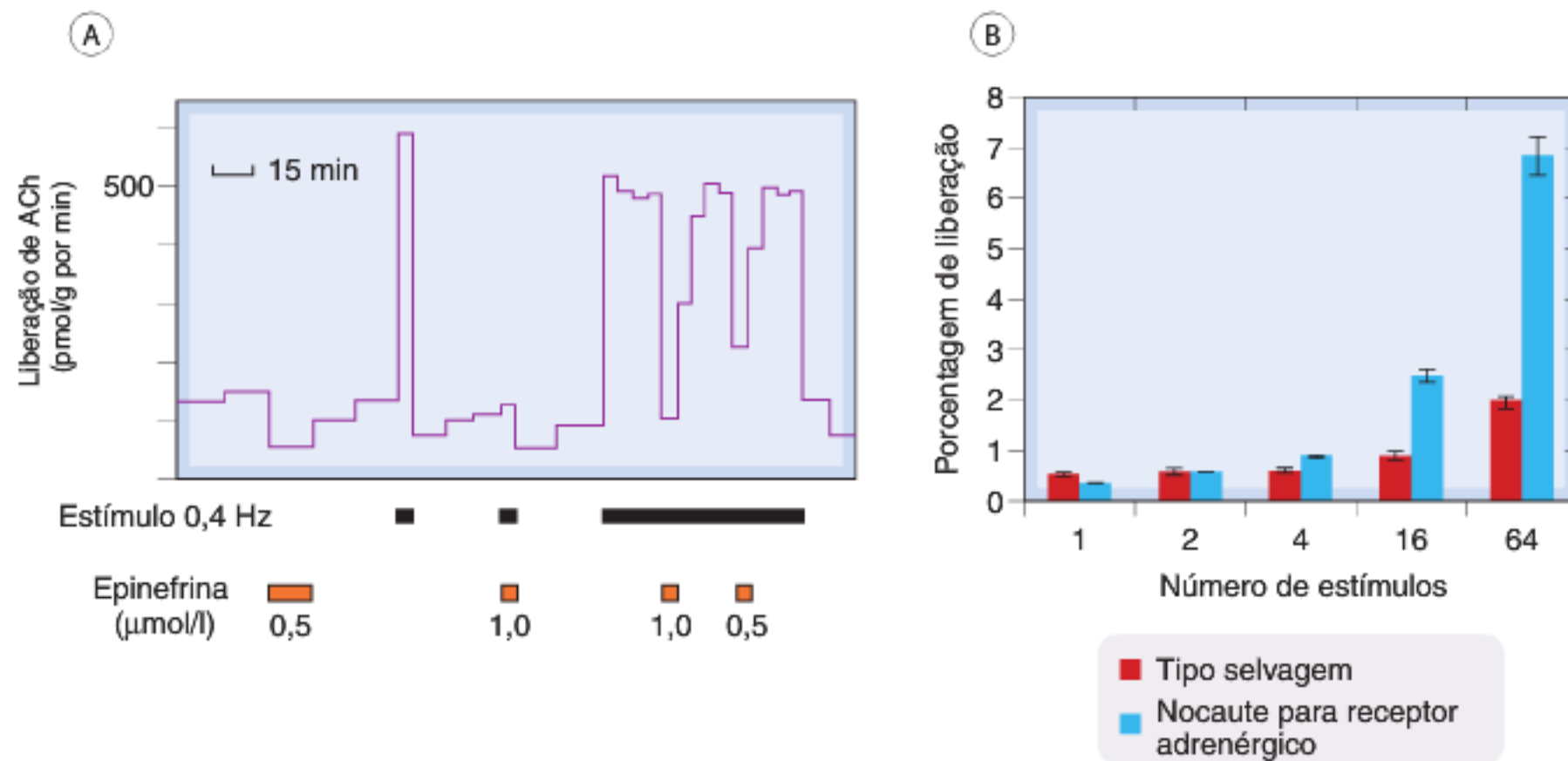


Fig. 12.3 Exemplos de inibição pré-sináptica. [A]feito inibitório da epinefrina sobre a liberação da acetilcolina (ACh) de nervos pós-ganglionares parassimpáticos do íleo de cobaia. Os nervos intramurais foram estimulados eletricamente nos pontos indicados, e a ACh liberada no líquido do banho foi determinada por bioensaio. A epinefrina inibe eficientemente a liberação de ACh. [B] Liberação de norepinefrina de fatias do hipocampo de camundongo em resposta a salvas de estímulos elétricos. As barras azuis representam camundongos normais (tipo selvagem). As barras vermelhas mostram camundongos "nocaute" para o receptor α_2 -adrenérgico (*i. e.*, que não possuem esse receptor). A falta de autoinibição pré-sináptica nesses animais acarreta grande aumento na liberação com uma salva prolongada de estímulos, porém não afeta a liberação com menos de quatro estímulos, porque a autoinibição demora alguns segundos para ocorrer. ([A] De Vizi E S 1979 Prog Neurobiol 12: 181. [B] Redesenhado de Trendelenburg et al. 2001 Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol 364: 117-130.)

culatura lisa, células do músculo cardíaco etc., de tal modo que a excitabilidade ou o padrão de descarga espontânea dessas estruturas é alterado. Em muitos casos, como na modulação pré-sináptica, isso é causado por alterações no funcionamento dos canais de cálcio e/ou potássio que são mediadas por um segundo mensageiro. Alguns exemplos são os seguintes:

- O efeito excitatório lento produzido por diversos mediadores, que incluem acetilcolina e peptídeos como a **substância P** (Cap. 19), sobre muitos neurônios periféricos e centrais, resulta principalmente de uma diminuição da permeabilidade ao K^+ . Inversamente, o efeito inibitório de vários opioides decorre principalmente de aumento da permeabilidade ao K^+ .
- Os tranquilizantes **benzodiazepínicos** (Cap. 43) agem diretamente sobre receptores para GABA (Cap. 37), facilitando seu efeito inibitório. Há algumas evidências de que fármacos como a **galantamina** atuam de modo semelhante sobre receptores nicotínicos para a acetilcolina, facilitando o efeito excitatório da acetilcolina no cérebro, fato que pode ser relevante para o emprego de tais fármacos no tratamento da demência (Cap. 39).
- O **neuropeptídeo Y (NPY)**, que é liberado como cotransmissor juntamente com a norepinefrina em muitas terminações nervosas simpáticas, aumenta o efeito vasoconstritor da norepinefrina e, dessa forma, facilita enormemente a transmissão.

Os efeitos pré e pós-sinápticos descritos anteriormente são frequentemente descritos como **neuromodulação**, porque o mediador age aumentando ou diminuindo a eficácia da transmissão sináptica sem, contudo, participar diretamente como transmissor. Muitos neuropeptídeos, por exemplo, afetam os canais iônicos de membrana de modo a aumentar ou diminuir a excitabilidade e, dessa forma, controlam o padrão de descarga da célula. Embora seja imprecisamente

definida, a neuromodulação¹ de modo geral envolve processos mais lentos (que demoram de segundos a dias) do que a neurotransmissão (que ocorre em milissegundos) e opera por meio de cascatas de mensageiros intracelulares (Cap. 3) e não diretamente sobre canais iônicos controlados por ligantes.

OUTROS TRANSMISSORES (ALÉM DA ACETILCOLINA E DA NOREPINEFRINA)

Como mencionado anteriormente, a acetilcolina e a norepinefrina não são os únicos transmissores autonômicos. A constatação desse fato um tanto desalentador foi feita há muitos anos, quando se observou que a transmissão autônoma em muitos órgãos não podia ser completamente bloqueada por fármacos que abolem as respostas a esses transmissores. A medíocre, porém persistente, expressão transmissão *não adrenérgica, não colinérgica* (NANC) foi então cunhada. Posteriormente, métodos de fluorescência e imunocitoquímica mostraram que os neurônios, inclusive neurônios autônomos, contêm muitos transmissores potenciais, frequentemente vários em uma mesma célula. Os compostos agora conhecidos que atuam como transmissores NANC incluem ATP, peptídeo intestinal vasoativo (VIP), NPY e óxido nítrico (Fig. 12.5 e Tabela 12.2), que agem nas terminações nervosas pós-ganglionares, bem como a substância P, a 5-hidroxitriptamina, o GABA e a dopamina, que desempenham certas funções na transmissão ganglionar (para uma revisão abrangente do assunto, ver Lundberg, 1996).

COTRANSMISSÃO

É provavelmente regra, e não exceção, o fato de os neurônios liberarem mais de um transmissor ou modulador (Kupfer-

¹Recentemente o termo vem sendo utilizado para abarcar uma gama de estratégias terapêuticas experimentais baseadas em técnicas de estimulação de nervos, as quais se mostraram eficazes em uma variedade de distúrbios neurológicos como disfunção vesical, epilepsia e depressão.

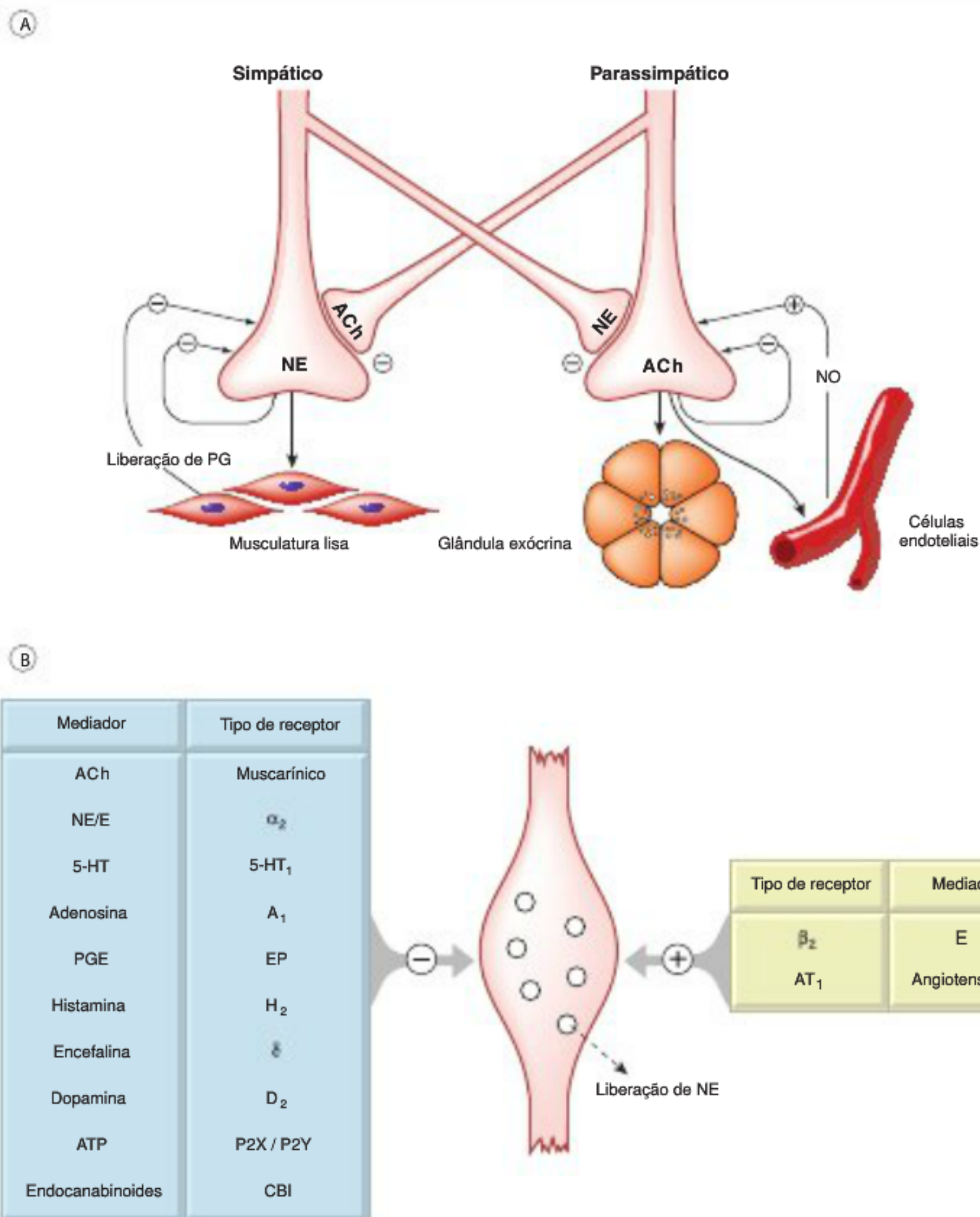


Fig. 12.4 Regulação pré-sináptica da liberação de transmissores das terminações nervosas noradrenérgicas e colinérgicas. [A] Interações homotrópicas e heterotrópicas postuladas entre nervos simpáticos e parassimpáticos. [B] Algumas influências inibitórias e facilitatórias conhecidas sobre a liberação da norepinefrina das terminações nervosas simpáticas. 5-HT, 5-hidroxitriptamina; E, epinefrina; ACh, acetilcolina; NE, norepinefrina; NO, óxido nítrico; NPY, neuropeptídeo Y; PG, prostaglandina; PGE, prostaglandina E.

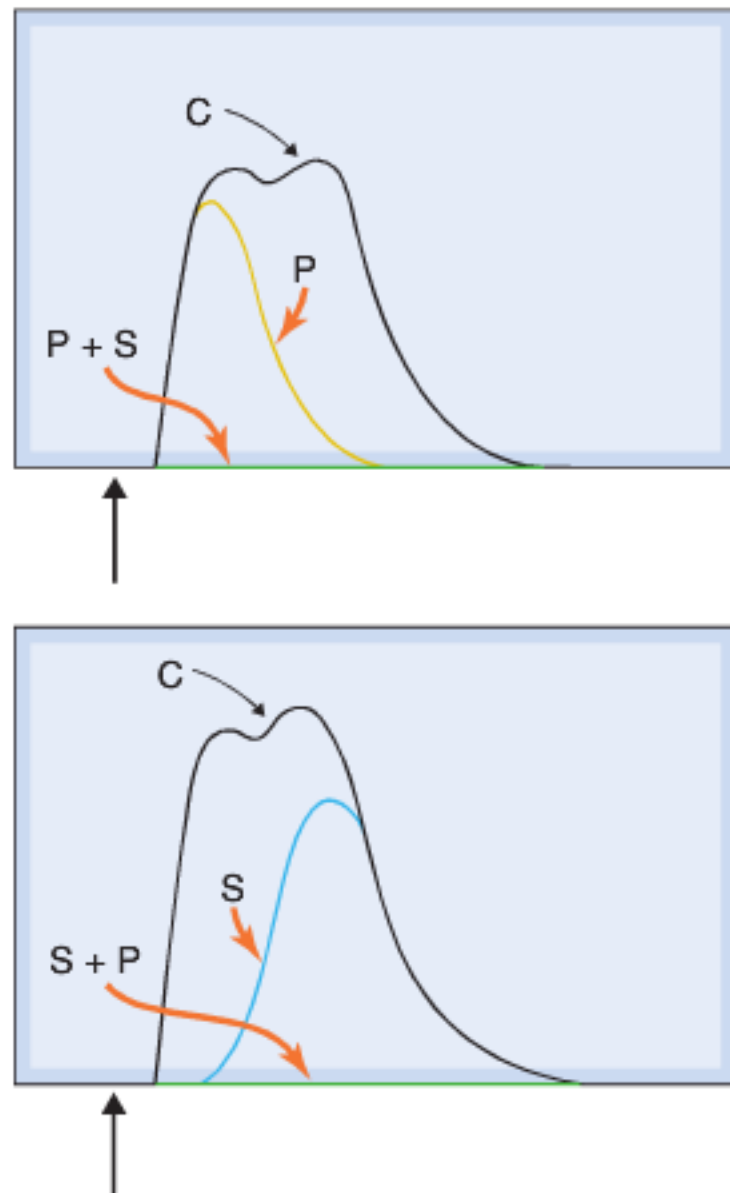


Fig. 12.5 Cotransmissão realizada pelo par norepinefrina/ATP no canal deferente de cobaia. A figura mostra as contrações do tecido em resposta a um estímulo elétrico isolado que provoca a excitação de terminações nervosas simpáticas. Na ausência de fármacos bloqueadores, ocorre a produção de uma resposta com dois picos (C). O primeiro pico é abolido de modo seletivo pelo antagonista do ATP, a suramina (S), enquanto o segundo é bloqueado pelo antagonista α_1 -adrenérgico, prazosina (P). A resposta é totalmente eliminada quando os dois fármacos estão presentes. (Reproduzido, com permissão, de von Kugelgen & Starke 1991 Trends Pharmacol Sci 12: 319-324.)

mann, 1991; Lundberg, 1996), cada qual interagindo com receptores específicos e produzindo efeitos, frequentemente tanto pré como pós-sinápticos. A Figura 12.5 mostra um exemplo de cotransmissão realizada pelo par norepinefrina/ATP nas terminações nervosas simpáticas, e os exemplos e mecanismos mais bem estudados aparecem resumidos na Tabela 12.2 e nas Figuras 12.6 e 12.7.

Alguém bem que poderia perguntar: qual é a vantagem funcional da cotransmissão quando comparada com a transmissão realizada por apenas um transmissor que age sobre vários receptores diferentes? As possíveis vantagens são:

- Um constituinte do coquetel (p. ex., um peptídeo) pode ser removido ou inativado mais lentamente do que outro (p. ex., uma monoamina) e, como consequência, pode atingir alvos mais distantes do sítio de liberação e produzir efeitos mais duradouros. Esse parece ser o caso, por exemplo, da acetilcolina e do hormônio liberador de gonadotrofinas em gânglios simpáticos (Jan & Jan, 1983).
- O equilíbrio entre os transmissores liberados pode variar sob diferentes condições. Em terminações nervosas simpáticas, por exemplo, onde a norepinefrina e o NPY são armazenados em vesículas separadas, o NPY é liberado preferencialmente em frequências de estimulação altas, de modo que a liberação distinta de

Neuromodulação e interações pré-sinápticas



- Além de atuarem diretamente como neurotransmissores, os mediadores químicos são capazes de regular:
 - a liberação pré-sináptica de transmissores
 - a excitabilidade neuronal.
- Ambos são exemplos de *neuromodulação* e geralmente envolvem a regulação de canais iônicos da membrana por meio de segundos mensageiros.
- Os receptores pré-sinápticos podem inibir ou aumentar a liberação de um neurotransmissor, sendo a inibição, é a mais importante.
- Os *autorreceptores* pré-sinápticos inibitórios estão presentes em neurônios noradrenérgicos e colinérgicos, fazendo com que cada transmissor iniba sua própria liberação (*retroalimentação autoinibitória*).
- Muitos mediadores endógenos (p. ex., GABA, prostaglandinas, opioides e outros peptídeos), bem como os próprios transmissores, exercem um controle pré-sináptico (principalmente inibitório) sobre a liberação do transmissor autônomo.

um ou outro mediador pode resultar de uma variação no padrão de descarga. Também são possíveis efeitos diferenciais dos moduladores pré-sinápticos; por exemplo, a ativação de receptores β -adrenérgicos inibe a liberação de ATP, ao mesmo tempo que aumenta a liberação de norepinefrina das terminações nervosas simpáticas (Gonçalves *et al.*, 1996).

TÉRMINO DA AÇÃO DOS TRANSMISORES

Além da variedade peptidérgica (Cap. 19), as sinapses de transmissão química invariavelmente incorporam um mecanismo para o rápido processamento do transmissor liberado, de modo que sua ação seja breve e localizada. Nas sinapses colinérgicas (Cap. 13), a acetilcolina liberada é rapidamente inativada na fenda sináptica pela *acetilcolinesterase*. Na maioria dos demais casos (Fig. 12.8), a ação do transmissor é finalizada pela sua captura* ativa realizada pelo neurônio pré-sináptico ou por células de suporte, como a glia. Tal captura depende de proteínas transportadoras, sendo cada uma específica para determinado transmissor. A principal classe (cotransportadores $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$), cujas estrutura molecular e função são bem conhecidas (Nelson, 1998; Torres *et al.*, 2003; Gether *et al.*, 2006), consiste em uma família de proteínas de membrana, cada uma com 12 hélices transmembrana. Diferentes membros da família apresentam seletividade para um dos principais transmissores monoaminados (p. ex., o transportador de norepinefrina [noradrenalina], NET; o transportador de serotonina, SERT, que transporta 5-hidroxitriptamina; e o transportador de dopamina, DAT). Esses transportadores são importantes alvos para fármacos psicoativos, especialmente os antidepressivos (Cap. 46), fármacos ansiolíticos (Cap. 43) e estimulantes (Cap. 47). Os transportadores de glicina e GABA pertencem à mesma família.

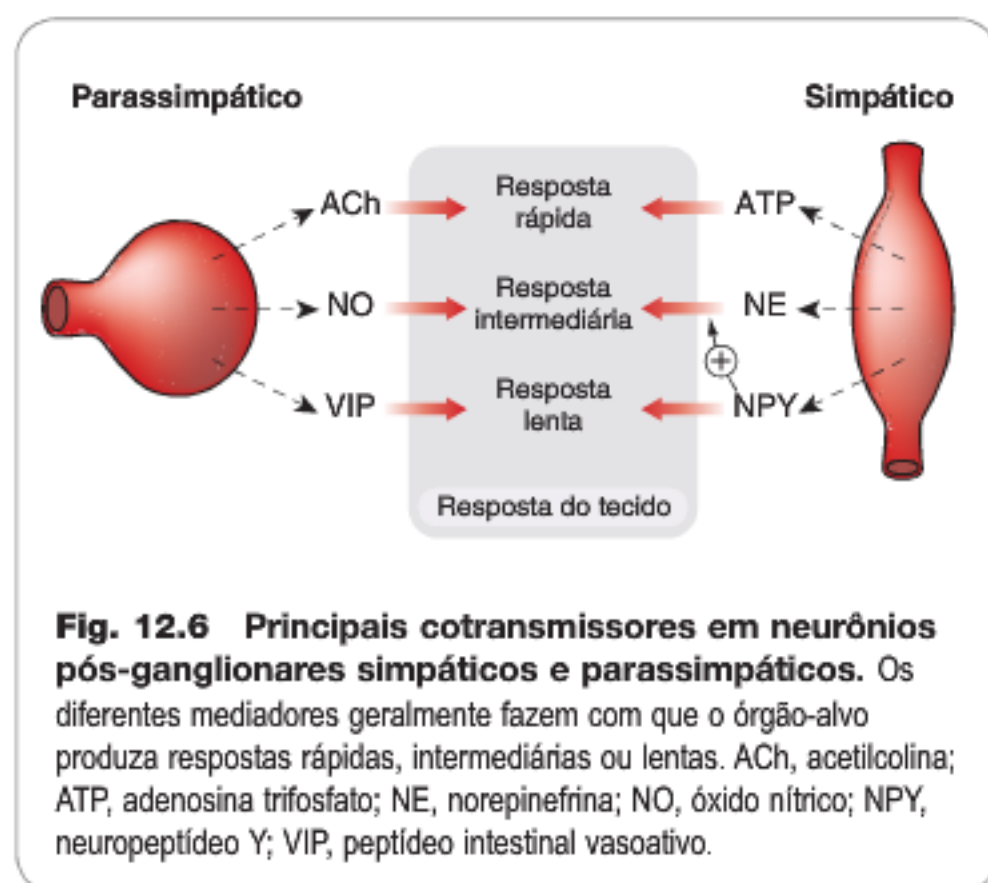
Os transportadores vesiculares (Cap. 4), que preenchem vesículas sinápticas com moléculas de transmissor, estão intimamente relacionados com os transportadores de membrana. Estes últimos, via de regra, agem como cotransportadores de Na^+ , Cl^- e moléculas de transmissores, e é o movimento do Na^+ para dentro da célula, a favor de seu gradiente,

*Nota da Revisão Científica: Apesar de o termo inglês correspondente seja *reuptake*, muitas escolas entendem que, nesse contexto, a expressão *captura* é mais apropriada do que "recaptação".

Tabela 12.2 Exemplos de transmissores e cotransmissores não adrenérgicos, não colinérgicos no sistema nervoso periférico

Transmissor	Localização	Função
Não peptídicos		
ATP	Neurônios pós-ganglionares simpáticos	Despolarização/contração rápidas de células da musculatura lisa (p. ex., vasos sanguíneos, canal deferente)
GABA, 5-hidroxitriptamina	Neurônios entéricos	Reflexo peristáltico
Dopamina	Alguns neurônios simpáticos (p. ex., rim)	Vasodilatação
Óxido nítrico	Nervos pélvicos Nervos gástricos	Ereção Esvaziamento gástrico
Peptídicos		
Neuropeptídeo Y	Neurônios pós-ganglionares simpáticos	Facilita a ação constritora da norepinefrina; inibe a liberação de norepinefrina (p. ex., vasos sanguíneos)
Peptídeo intestinal vasoativo	Nervos parassimpáticos para as glândulas salivares Inervação NANC da musculatura lisa das vias aéreas	Vasodilatação; cotransmissor com a acetilcolina Broncodilatação
Hormônio liberador de gonadotrofina	Gânglios simpáticos	Despolarização lenta; cotransmissor com a acetilcolina
Substância P	Gânglios simpáticos, neurônios entéricos	Despolarização lenta; cotransmissor com a acetilcolina
Peptídeo relacionado ao gene da calcitonina	Neurônios sensitivos não mielinizados	Vasodilatação; extravasamento vascular; inflamação neurogênica

NANC, não adrenérgico, não colinérgico.

**Fig. 12.6** Principais cotransmissores em neurônios pós-ganglionares simpáticos e parassimpáticos. Os diferentes mediadores geralmente fazem com que o órgão-alvo produza respostas rápidas, intermediárias ou lentas. ACh, acetilcolina; ATP, adenosina trifosfato; NE, norepinefrina; NO, óxido nítrico; NPY, neuropeptídeo Y; VIP, peptídeo intestinal vasoativo.

que fornece a energia necessária para o movimento do transmissor para dentro da célula, contra o gradiente. O transporte simultâneo de íons e transmissores indica que o processo gera uma corrente resultante através da membrana, que pode ser medida diretamente e utilizada para monitorar o processo de transporte. Mecanismos muito semelhantes

são responsáveis por outros processos fisiológicos de transporte, tais como a captação da glicose (Cap. 30) e o transporte de aminoácidos nos túbulos renais. Pelo fato de o gradiente eletroquímico do sódio determinar o transporte das moléculas do transmissor para dentro da célula, uma redução desse gradiente pode diminuir ou mesmo inverter o fluxo do transmissor. Em condições normais esse fato provavelmente não é importante, porém quando as terminações nervosas estão despolarizadas ou anormalmente sobrecarregadas com sódio (p. ex., em condições isquêmicas) a liberação não vesicular de transmissor resultante (e a inibição do mecanismo normal de captura sináptica) pode desempenhar papel significativo nos efeitos da isquemia sobre tecidos como coração e cérebro (Caps. 21 e 39). Estudos com camundongos transgênicos "nocautes" (Torres *et al.*, 2003) mostram que as reservas de transmissor disponível para liberação encontram-se substancialmente depletadas nos animais desprovidos do transportador de membrana, evidenciando que a síntese do transmissor é incapaz de manter o armazenamento quando o mecanismo de captura está desativado. Assim como com os receptores (Cap. 3), muitos polimorfismos genéticos em genes transportadores ocorrem no ser humano, o que aumenta a esperança de descobrir associações entre anomalias genéticas e diversos distúrbios neurológicos, cardiovasculares e psiquiátricos. Porém, apesar de intensos reforços de pesquisa, essas ligações permanecem até o momento desconhecidas (Lin & Madras, 2006).

Como veremos em capítulos posteriores, tanto os transportadores de membrana quanto os vesiculares são alvos para vários efeitos farmacológicos, e muitas pesquisas atuais têm como foco a definição das propriedades fisiológicas e farmacológicas dessas moléculas.

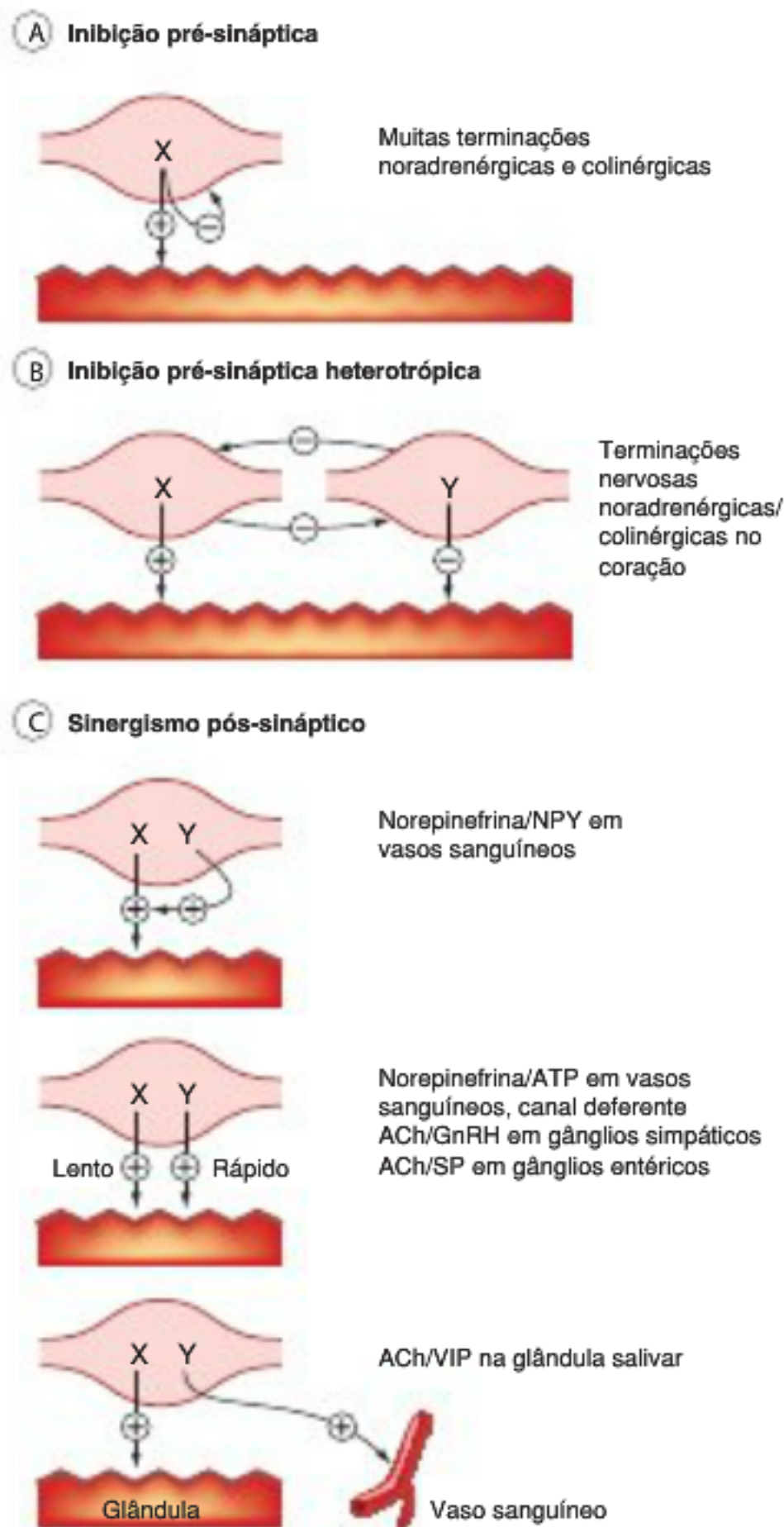


Fig. 12.7 Cotransmissão e neuromodulação — alguns exemplos. [A] Inibição pré-sináptica. [B] Inibição pré-sináptica heterotrópica. [C] Sinergismo pós-sináptico. ACh, acetilcolina; ATP, adenosina trifosfato; GnRH, hormônio liberador de gonadotrofinas (hormônio liberador do hormônio luteinizante); NPY, neuropeptídeo Y; SP, substância P; VIP, peptídeo intestinal vasoativo.

ETAPAS BÁSICAS DA TRANSMISSÃO NEUROQUÍMICA: SÍTIOS DE AÇÃO DOS FÁRMACOS

A Figura 12.8 traz um resumo dos principais processos que ocorrem em uma sinapse com transmissão química clássica e fornece uma base útil para a compreensão das ações de muitas classes diferentes de fármacos, discutidas em outros capítulos, que atuam facilitando ou bloqueando a transmissão neuroquímica.

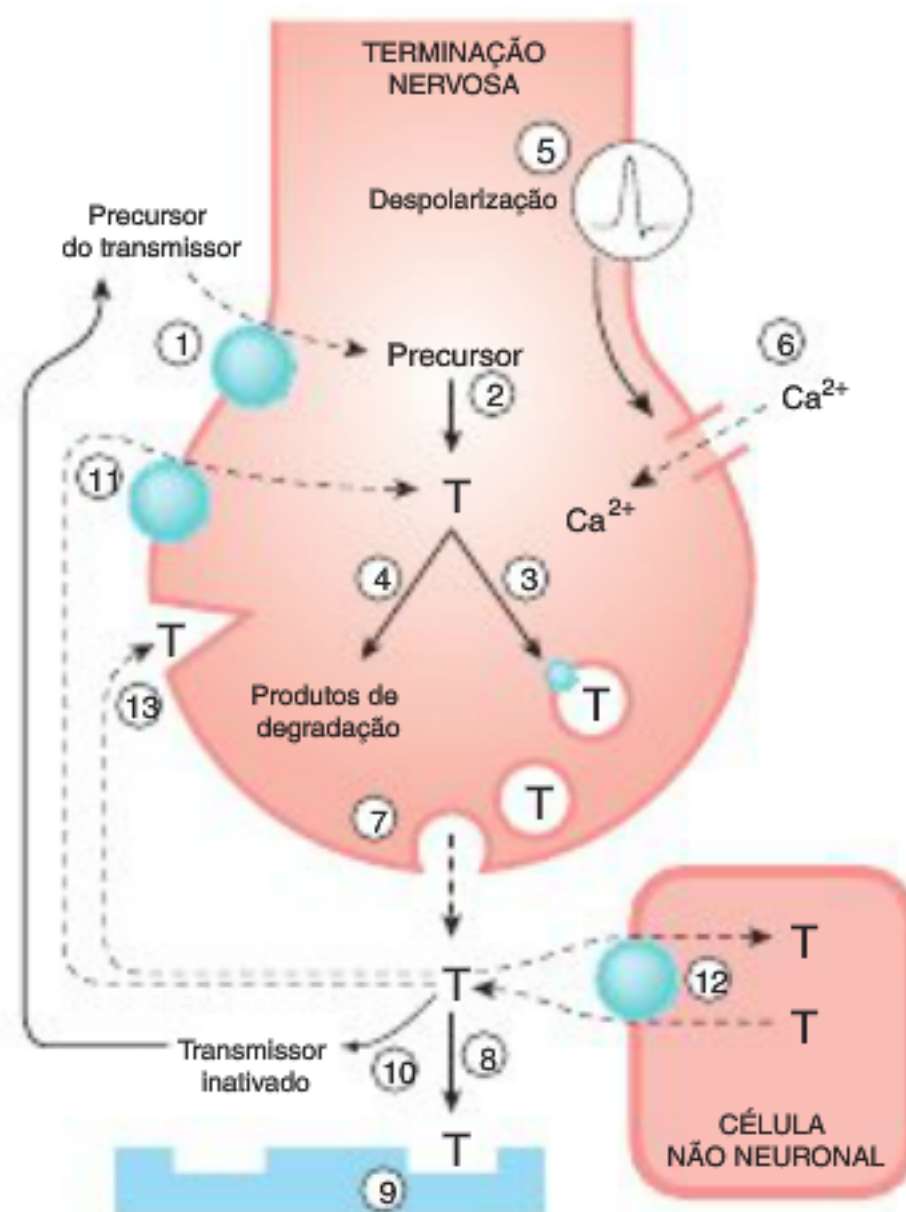


Fig. 12.8 Principais processos envolvidos na síntese, no armazenamento e na liberação de transmissores aminados e aminoácidos. 1, Captação de precursores; 2, síntese do transmissor; 3, captação/transporte do transmissor para vesículas; 4, degradação do transmissor excedente; 5, despolarização por potencial de ação propagado; 6, influxo de Ca^{2+} em resposta à despolarização; 7, liberação do transmissor por exocitose; 8, difusão até a membrana pós-sináptica; 9, interação com receptores pós-sinápticos; 10, inativação do transmissor; 11, captura do transmissor ou dos produtos de degradação por terminações nervosas; 12, captação do transmissor por células não neuronais; e 13, interação com receptores pré-sinápticos. Os transportadores (11 e 12) são capazes de liberar o transmissor sob certas condições operando na direção contrária. Esses processos estão bem caracterizados para muitos transmissores (p. ex., acetilcolina, monoaminas, aminoácidos, ATP). Os mediadores peptídicos (Cap. 19) são diferentes, pois podem ser sintetizados e armazenados no corpo celular, e não nas terminações.

Todas as etapas mostradas na Figura 12.8 (com exceção da difusão dos transmissores, a etapa 8) podem ser influenciadas por fármacos. Por exemplo, as enzimas envolvidas na síntese ou na inativação de um transmissor podem ser inibidas, assim como os sistemas de transporte responsáveis pela captação neuronal e vesicular do transmissor ou de seu precursor. As ações da maioria dos fármacos que agem sobre os sistemas nervosos periférico (Caps. 13 e 14) e central encaixam-se nesse esquema geral.

REFERÊNCIAS E LEITURA ADICIONAL

Referências gerais

- Bacq, Z.M., 1975. Chemical transmission of nerve impulses: a historical sketch. Pergamon Press, Oxford. (*Relato dinâmico da história da descoberta da transmissão química*)
- Burnstock, G., 2009. Autonomic neurotransmission: 60 years since Sir Henry Dale. *Ann. Rev. Pharmacol.* 49, 1–30. (*Conjunto elegante e bem ilustrado de muitos dos tópicos discutidos neste capítulo. Recomendado*)
- Cooper, J.C., Bloom, F.E., Roth, R.H., 2003. The biochemical basis of neuropharmacology, eighth ed. Oxford University Press, New York. (*Excelente relato geral sobre uma grande área da neurofarmacologia*)
- Goyal, R.K., Hirano, I., 1996. The enteric nervous system. *N. Engl. J. Med.* 334, 1106–1115. (*Excelente artigo de revisão*)
- Jänig, W., McLachlan, E.M., 1992. Characteristics of function-specific pathways in the sympathetic nervous system. *Trends Neurosci.* 15, 475–481. (*Artigo pequeno que enfatiza que o sistema simpático está longe de ser um sistema de alarme do tipo tudo ou nada*)
- Luis, E.M.Q., Noel, F., 2009. Mechanisms of adaptive supersensitivity in vas deferens. *Auton. Neurosci.* 146, 38–46. (*Resume os mecanismos que contribuem para a supersensibilidade por desnervação em um órgão típico fornecido pelo sistema nervoso simpático*)
- Robertson, D.W. (Ed.), 2004. Primer on the autonomic nervous system. Academic Press, New York. (*Um livro excelente e de fácil compreensão em todos os aspectos, incluindo farmacológicos, do sistema nervoso autônomo. Apesar do título, não é um texto "elementar"*)
- Valenstein, E.S., 2005. The war of the soups and the sparks. Columbia University Press, New York. (*Relato instrutivo e de fácil leitura sobre as origens da teoria da transmissão química*)

Modulação pré-sináptica

- Boehm, S., Kubista, H., 2002. Fine tuning of sympathetic transmitter release via ionotropic and metabotropic receptors. *Pharm. Rev.* 54, 43–99. (*Uma revisão abrangente da modulação pré-sináptica, com foco nos neurônios simpáticos, embora os mecanismos sejam amplamente distribuídos*)
- Gonçalves, J., Bueltmann, R., Driessen, B., 1996. Opposite modulation of cotransmitter release in guinea-pig vas deferens: increase of noradrenaline and decrease of ATP release by activation of pre-junctional β -receptors. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 353, 184–192. (*Mostra que a regulação pré-sináptica é capaz de afetar transmissores específicos de diferentes maneiras*)

Kubista, H., Boehm, S., 2006. Molecular mechanisms underlying the modulation of exocytotic noradrenaline release via presynaptic receptors. *Pharm. Ther.* 112, 213–242. (*Descreve a grande variedade de mecanismos através dos quais os receptores pré-sinápticos afetam a liberação de transmissores*)

Starke, K., Gothert, M., Kilbinger, H., 1989. Modulation of neurotransmitter release by presynaptic autoreceptors. *Physiol. Rev.* 69, 864–989. (*Artigo de revisão abrangente*)

Cotransmissão

- Jan, Y.N., Jan, L.Y., 1983. A LHRH-like peptidergic neurotransmitter capable of 'action at a distance' in autonomic ganglia. *Trends Neurosci.* 6, 320–325. (*Análise eletrofisiológica da cotransmissão*)
- Kupfermann, I., 1991. Functional studies of cotransmission. *Physiol. Rev.* 71, 683–732. (*Um bom artigo de revisão*)
- Lundberg, J.M., 1996. Pharmacology of co-transmission in the autonomic nervous system: integrative aspects on amines, neuropeptides, adenosine triphosphate, amino acids and nitric oxide. *Pharmacol. Rev.* 48, 114–192. (*Artigo de revisão informativo e detalhado*)

Transportadores

- Gether, U., Andersen, P.H., Larsson, O.M., et al., 2006. Neurotransmitter transporters: molecular function of important drug targets. *Trends Pharmacol. Sci.* 27, 375–383. (*Artigo de revisão curto e útil*)
- Lin, Z., Madras, B.K., 2006. Human genetics and pharmacology of monoamine transporters. In: Sitte, H.H., Freissmuth, M. (Eds.), *Neurotransmitter transporters. Handb. Exp. Pharmacol.* 175, 327–371. (*Resume as evidências complexas e obscuras até o momento do vínculo entre polimorfismos de transportadores e doença humana*)
- Nelson, N., 1998. The family of Na^+/Cl^- neurotransmitter transporters. *J. Neurochem.* 71, 1785–1803. (*Artigo de revisão que descreve as características moleculares das diferentes famílias de neurotransportadores*)
- Torres, G.E., Gainetdinov, R.R., Caron, M.G., 2003. Plasma membrane monoamine transporters: structure, regulation and function. *Nat. Rev. Neurosci.* 4, 13–25. (*Descreve os aspectos moleculares, fisiológicos e farmacológicos dos transportadores*)
- Vizi, E.S., 2001. Role of high-affinity receptors and membrane transporters in non-synaptic communication and drug action in the central nervous system. *Pharmacol. Rev.* 52, 63–89. (*Revisão abrangente da importância farmacológica dos receptores e dos transportadores pré-sinápticos; útil como fonte de referência*)

Transmissão colinérgica

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Este capítulo trata principalmente da transmissão colinérgica na periferia e dos modos pelos quais os fármacos a afetam. Descrevemos aqui os diferentes tipos de receptores da acetilcolina (ACh) e suas funções, bem como a síntese e a liberação de ACh. Este capítulo traz uma descrição dos fármacos que agem sobre os receptores da ACh, muitos dos quais possuem usos clínicos. Os mecanismos colinérgicos do sistema nervoso central (SNC) e sua importância para a demência são discutidos nos Capítulos 38 e 39.

AÇÕES MUSCARÍNICAS E NICOTÍNICAS DA ACETILCOLINA

▼ A descoberta da ação farmacológica da ACh surgiu, paradoxalmente, de um trabalho com as glândulas suprarrenais, cujos extratos eram conhecidos por produzir uma elevação da pressão arterial graças à presença da epinefrina (adrenalina). Em 1900, Reid Hunt constatou que, após a epinefrina ter sido removida de tais extratos, eles produziam queda da pressão arterial, em vez de elevação. Hunt atribuiu essa queda à presença de colina, porém mais tarde concluiu que o responsável deveria ser um derivado da colina, mais potente. Juntamente com Taveau, ele testou vários derivados da colina e descobriu que a ACh tem uma ação redutora da pressão arterial de coelhos cerca de 100.000 vezes mais potente que a colina. Naquela época, o papel fisiológico da ACh não era evidente, e, consequentemente, ela permaneceu como uma curiosidade farmacológica até que, na década de 1930, Loewi, Dale e colaboradores descobriram seu papel como transmissor.

Em 1914, ao analisar as ações farmacológicas da ACh, Dale distinguiu dois tipos de atividade, que ele designou como *muscarínica* e *nicotínica*, porque mimetizavam, respectivamente, os efeitos da injeção de **muscarina**, o princípio ativo do cogumelo venenoso *Amanita muscaria*, e da injeção de **nicotina**. As ações muscarínicas assemelham-se muito aos efeitos da estimulação parassimpática, como mostrado na Tabela 12.1. Após bloqueio dos efeitos muscarínicos pela **atropina**, doses maiores de ACh produzem os efeitos da nicotina, que incluem:

- a estimulação de todos os gânglios autônomos
- a estimulação da musculatura voluntária
- a secreção de epinefrina pela medula das suprarrenais.

A Figura 13.1 ilustra as ações muscarínicas e nicotínicas da ACh. Doses pequenas e médias de ACh produzem uma queda transitória da pressão arterial resultante de vasodilatação arteriolar e uma redução da frequência cardíaca — efeitos muscarínicos que são abolidos pela atropina. Uma dose grande de ACh, administrada após a atropina, produz efeitos nicotínicos: uma elevação inicial da pressão arterial, decorrente da estimulação dos gânglios simpáticos e consequente vasoconstrição, e uma segunda elevação dessa pressão, resultante da secreção de epinefrina.

A classificação farmacológica de Dale apresenta uma correspondência estreita com as principais funções fisiológicas da ACh no organismo. As ações muscarínicas correspondem àquelas da ACh liberada nas terminações nervosas pós-ganglionares parassimpáticas, com duas exceções importantes:

1. A acetilcolina provoca vasodilatação generalizada, embora a maioria dos vasos sanguíneos não possua inervação parassimpática. Este é um efeito indireto: a ACh (como muitos outros mediadores) age sobre as células endoteliais dos vasos promovendo a liberação de **óxido nítrico** (Cap. 20), que relaxa o músculo liso. A função fisiológica desse fenômeno não é clara, uma vez que a ACh normalmente não está presente no sangue circulante.
2. A acetilcolina provoca secreção das glândulas sudoríparas, que são inervadas por fibras colinérgicas do sistema nervoso simpático (Tabela 12.1).

As ações nicotínicas correspondem às ações da ACh sobre os gânglios autônomos dos sistemas simpático e parassimpático, sobre a placa terminal do músculo voluntário e sobre as células secretoras da medula da suprarrenal.

RECEPTORES DA ACETILCOLINA

Embora o próprio Dale tenha rejeitado o conceito de receptor, considerando-o mais um sofisma do que ciência, sua classificação funcional forneceu a base para a distinção das duas principais classes de receptores da ACh (Cap. 3).

RECEPTORES NICOTÍNICOS

Os receptores nicotínicos da ACh podem ser divididos em três classes principais: musculares, ganglionares e do SNC. A Tabela 13.1 traz um resumo da composição das subunidades de cada classe. Os receptores musculares estão confinados à junção neuromuscular esquelética; os receptores ganglionares são responsáveis pela transmissão nos gânglios simpáticos e parassimpáticos; e os receptores do tipo SNC estão espalhados por todo o cérebro e são heterogêneos com respeito à sua composição molecular e à localização (Cap. 38).

▼ Todos os receptores nicotínicos da ACh são estruturas pentaméricas que atuam como canais iônicos controlados por ligantes (Cap. 3). As cinco subunidades que formam o complexo receptor-canal apresentam uma estrutura similar, e, até o momento, já foram identificados e clonados 17 diferentes membros da família, que foram designados como α (dez tipos), β (quatro tipos), γ , δ e ϵ (um tipo de cada). Cada uma das cinco subunidades possui quatro domínios helicoidais que atravessam a membrana, e uma dessas hélices (M_2) de cada subunidade limita o poro central (Cap. 3). Os subtipos dos receptores nicotínicos geralmente contêm tanto subunidades α quanto β , sendo a única exceção o subtipo homomérico ($\alpha 7$), encontrado, principalmente, no cérebro (Cap. 38). A composição do receptor muscular de tipo adulto é $(\alpha 1)_2/\beta 1\epsilon\delta$, enquanto a do principal subtipo ganglionar é $(\alpha 3)_2(\beta 2)_3$. Os dois sítios de ligação para a ACh (que precisam ser ocupados simultaneamente para desencadear a abertura do canal) localizam-se na interface entre o domínio extracelular de cada uma das subunidades α e seu vizinho. A diversidade da família dos receptores nicotínicos (para maior detalhamento, ver Hogg *et al.*, 2003, e Kalamida *et al.*, 2007), que surgiu dos estudos de clonagem realizados na década de 1980, pegou os farmacologistas um tanto de surpresa. Embora eles soubessem que as sinapses neuromusculares e ganglionares apresentavam diferenças farmacológicas e suspeitassem de que as sinapses colinérgicas do SNC poderiam ser ainda mais diferentes, a diversidade molecular vai muito mais além, e seu significado funcional vai lentamente emergindo.

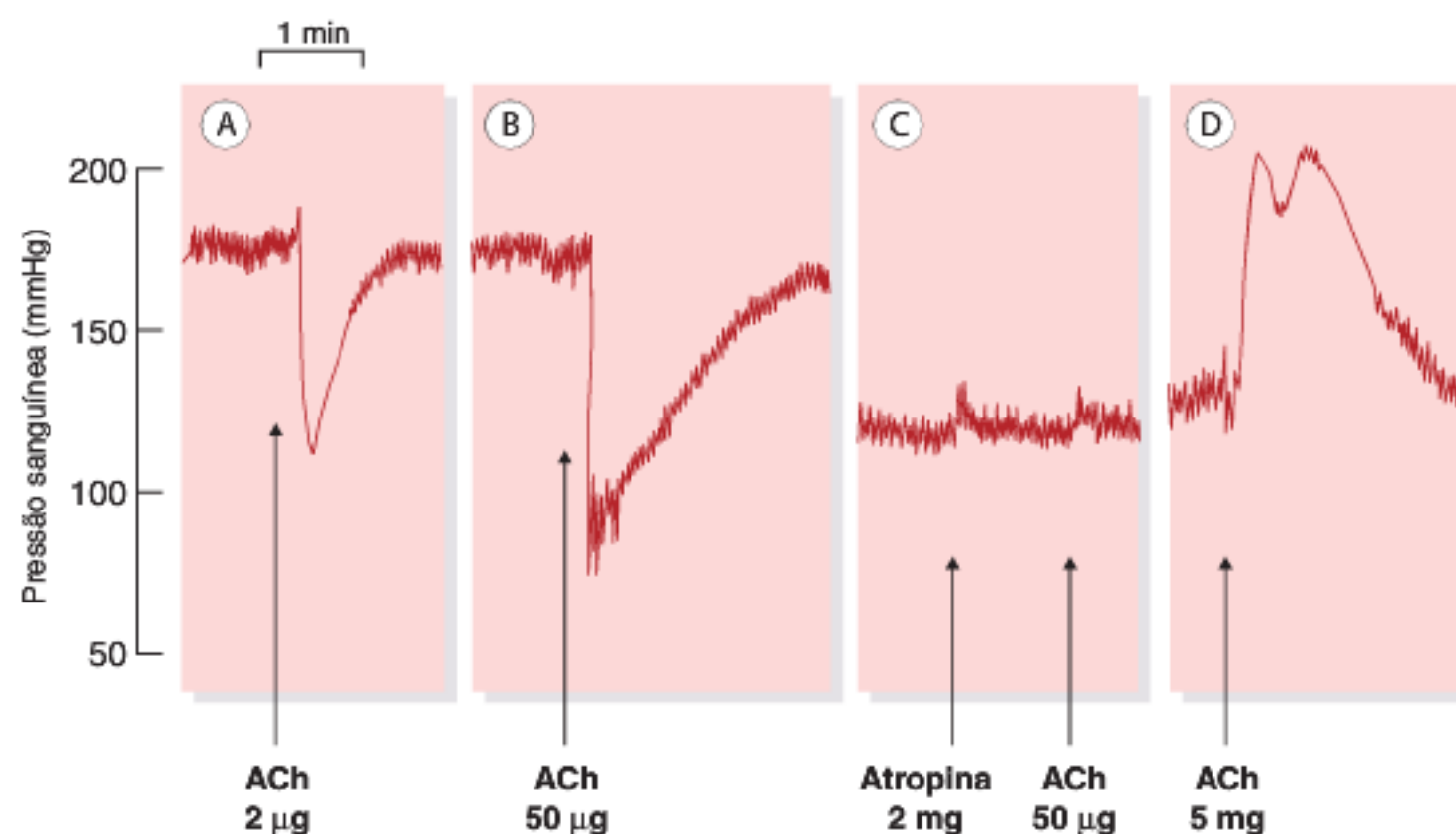


Fig. 13.1 Experimento de Dale mostrando que a acetilcolina (ACh) produz dois tipos de efeito sobre a pressão arterial de gato. A pressão arterial de um gato espinal foi registrada em um manômetro de mercúrio. [A] A ACh provoca queda da pressão arterial por causa da vasodilatação. [B] Uma dose maior também produz bradicardia. Ambas [A] e [B] são efeitos muscarínicos. [C] Após administração de atropina (antagonista muscarínico), a mesma dose de ACh não produz efeito. [D] Ainda sob a influência da atropina, uma dose muito maior de ACh provoca elevação da pressão arterial (que resulta da estimulação dos gânglios simpáticos), acompanhada de taquicardia, seguida de elevação secundária (resultante da liberação de epinefrina pelas glândulas suprarrenais). Esses efeitos resultam de sua ação sobre os receptores nicotínicos. (De Burn J H 1963 Autonomic pharmacology. Blackwell, Oxford.)

Tabela 13.1 Subtipos de receptores nicotínicos^a

	Receptores musculares	Receptores ganglionares	Receptores do SNC		Observações
Forma molecular principal	$(\alpha 1)_2\beta 1\delta\epsilon$ (tipo adulto)	$(\alpha 3)_2(\beta 2)_3$	$(\alpha 4)_2(\beta 2)_3$	$(\alpha 7)_5$	—
Localização sináptica principal	Junção neuromuscular esquelética: principalmente pós-sináptica	Gânglios autônomos: principalmente pós-sináptica	Muitas regiões do cérebro: pré e pós-sináptica	Muitas regiões do cérebro: pré e pós-sináptica	—
Resposta da membrana	Excitatória. Aumento da permeabilidade a cátions (principalmente Na^+ e K^+)	Excitatória. Aumento da permeabilidade a cátions (principalmente Na^+ e K^+)	Excitação pré e pós-sináptica. Aumento da permeabilidade a cátions (principalmente Na^+ e K^+)	Excitação pré e pós-sináptica. Aumento da permeabilidade a cátions	O receptor $(\alpha 7)_5$ produz grande entrada de Ca^{2+} , o que desencadeia a liberação do transmissor
Agonistas	Acetilcolina Carbacol Suxametônio	Acetilcolina Carbacol Nicotina Epibatidina Dimetilfenilpiperazínio	Nicotina Epibatidina Acetilcolina Citosina Vareniclina ^b	Epibatidina Dimetilfenilpiperazínio Vareniclina ^b	O $(\alpha 4)_2(\beta 2)_3$ é um "receptor nicotínico" cerebral (Cap. 38)
Antagonistas	Tubocurarina Pancurônio Atracúrio Vecurônio α -Bungarotoxina α -Conotoxina	Mecamilamina Trimetafana Hexametônio α -Conotoxina	Mecamilamina Metilaconitina	α -Bungarotoxina α -Conotoxina Metilaconitina	

^aEsta tabela mostra apenas os principais subtipos expressos nos tecidos de mamíferos. Vários outros subtipos são expressos em determinadas regiões do cérebro e também no sistema nervoso periférico e em tecidos não neuronais. Para maior detalhamento, ver Capítulo 38 e as revisões de Dajas-Bailador & Wonnacott (2004) e Kalamida et al. (2007).

^bA vareniclina é um fármaco que foi recentemente introduzido para o tratamento de tabagismo. Atua como um agonista parcial nos receptores $(\alpha 4)_2(\beta 2)_3$ e como um agonista total nos receptores $(\alpha 7)_5$ (Cap. 48).

A ação diferente de agonistas e antagonistas sobre as sinapses neuromusculares e ganglionares tem importância prática e reflete principalmente as diferenças existentes entre os receptores nicotínicos musculares e neuronais (Tabela 13.1).

RECEPTORES MUSCARÍNICOS

Os receptores muscarínicos são típicos receptores acoplados à proteína G (Cap. 3), e são conhecidos cinco subtipos moleculares (M_1 - M_5) (Wess, 1996). Os subtipos com numeração ímpar (M_1 , M_3 e M_5) acoplam-se à proteína G_q para ativar a via fosfatos de inositol (Cap. 3), enquanto os subtipos com numeração par (M_2 e M_4) agem por meio da proteína G_i inibindo a adenilil-ciclase e reduzindo assim o AMPc intracelular (Goyal, 1989). Ambos os grupos ativam a via das MAP quinases. A localização e farmacologia desses subtipos estão resumidas na Tabela 13.2.

Os receptores M_1 ("neurônais") são encontrados principalmente em neurônios do SNC, em neurônios periféricos e nas células parietais do estômago. Atuam como mediadores dos efeitos excitatórios como, por exemplo, a excitação muscarínica lenta mediada pela ACh nos gânglios simpáticos (Cap.

12) e em neurônios centrais. Essa excitação é produzida por diminuição da condutância ao K^+ , que provoca despolarização da membrana. A deficiência desse tipo de efeito mediado pela ACh no cérebro possivelmente está associada à demência (Cap. 39), embora camundongos transgênicos nocaute para o receptor M_1 apresentem apenas uma leve disfunção cognitiva (Wess *et al.*, 2007). Os receptores M_1 também estão envolvidos no aumento da secreção ácida do estômago que ocorre após estimulação vagal (Cap. 29).

Os receptores M_2 ("cardíacos") estão presentes no coração e também nas terminações pré-sinápticas de neurônios centrais e periféricos. Exercem efeitos inibitórios, principalmente por meio do aumento da condutância ao K^+ e da inibição dos canais de cálcio (Cap. 4). A ativação desses receptores é responsável pela inibição colinérgica do coração, bem como pela inibição pré-sináptica no SNC e na periferia (Cap. 12). Os receptores M_2 também são expressos juntamente com os receptores M_3 no músculo liso das vísceras e contribuem para o efeito estimulante da musculatura lisa, próprio dos agonistas muscarínicos em vários órgãos.

Os receptores M_3 ("glandulares/do músculo liso") produzem principalmente efeitos excitatórios, ou seja, estimulação das

Tabela 13.2 Subtipos de receptores muscarínicos^a

	M_1 ("neurônais")	M_2 ("cardíacos")	M_3 ("glandulares/ do músculo liso")	M_4	M_5
Principais localizações	Gânglios autônomos Glândulas: gástricas, salivares etc. Córtex cerebral	Coração: átrios SNC: amplamente distribuídos	Glândulas exócrinas: gástricas, salivares etc. Musculatura lisa: trato gastrointestinal, olhos, vias aéreas, bexiga Vasos sanguíneos: endotélio	SNC	SNC: expressão muito localizada na substância negra Glândulas salivares Íris/músculo ciliar
Resposta celular	↑ IP_3 , DAG Despolarização Excitação (peps lento) ↓ condutância ao K^+	↓ AMPc Inibição ↓ condutância ao Ca^{2+} ↑ condutância ao K^+	↑ IP_3 Estimulação ↑ $[Ca^{2+}]_i$	↓ AMPc Inibição	↑ IP_3 Excitação
Resposta funcional	Estimulação do SNC (? melhora da cognição) Secreção gástrica	Inibição cardíaca Inibição neural Efeitos muscarínicos centrais (p. ex., tremor, e hipotermia)	Secreção gástrica, salivar Contração da musculatura lisa gastrointestinal Acomodação ocular Vasodilatação	Aumento da locomoção	Desconhecida
Agonistas (não seletivos, (ver também Tabela 13.3))	Acetilcolina Carbacol Oxotremorina Pilocarpina Betanecol				
Antagonistas	McNA343 Cevimelina				
Agonistas seletivos não seletivos (ver também Tabela 13.5)	Atropina Dicicloverina Tolterodina Oxibutinina Ipratrópio				
Agonistas seletivos	Pirenzepina Toxina mamba MT7	Galamina (p. 164)	Darifenacina	Toxina mamba MT3	

^aEsta tabela mostra apenas os subtipos predominantes expressos em tecidos de mamíferos. Para maior detalhamento, ver Capítulo 38 e revisões de Caulfield & Birdsall (1998) e Kalamida *et al.* (2007).

SNC, sistema nervoso central; DAG, diacilglicerol; peps, potencial excitatório pós-sináptico; IP_3 , trifosfato de inositol.

Os fármacos em utilização clínica estão em **negrito**.

secreções glandulares (salivares, brônquicas, sudoríparas etc.) e contração do músculo liso das vísceras. Os receptores M_3 também atuam como mediadores do relaxamento da musculatura lisa (principalmente vascular), que resulta da liberação de óxido nítrico das células endoteliais vizinhas (Cap. 20). Os receptores M_1 , M_2 e M_3 também estão presentes em locais específicos do SNC (Cap. 38).

Os receptores M_4 e M_5 estão em grande parte restritos ao SNC, e seu papel funcional não está bem esclarecido, embora camundongos desprovidos desses receptores mostrem alterações comportamentais (Wess *et al.*, 2007). Descobriu-se recentemente que a secreção de citocinas pelos linfócitos e outras células é regulada pelos receptores M_1 e M_3 , enquanto os receptores M_2 e M_4 afetam a proliferação celular em diferentes situações, abrindo espaço para suspeitas até então não consideradas sobre o papel terapêutico dos ligantes de receptores muscarínicos (Wessler & Kirkpatrick, 2008).

A região de ligação do agonista é altamente conservada entre os diferentes subtipos, donde as tentativas de desenvolver agonistas e antagonistas seletivos apresentaram um sucesso limitado. A maioria dos agonistas conhecidos é composta de substâncias não seletivas, embora dois compostos experimentais, o **McNA343** e a **oxotremorina**, são seletivos para os receptores M_1 , em que o **carbacol** é relativamente inativo. Outros agentes seletivos para os receptores M_1 (p. ex., a **xanomelina**) estão em desenvolvimento como possíveis tratamentos para a demência.¹

Há uma seletividade maior entre os antagonistas. Embora a maioria dos antagonistas muscarínicos clássicos (p. ex., **atropina** e **hioscina***) sejam não seletivos, a **pirenzepina** é seletiva para os receptores M_1 , e a **darifenacina**, para os receptores M_2 . A **galamina**, mais conhecida como um fármaco que provoca bloqueio neuromuscular (p. 164), é também um antagonista seletivo, embora pouco potente, dos receptores M_2 .² Recentemente, descobriu-se que as toxinas presentes no veneno da serpente mamba-verde são antagonistas altamente seletivos para os receptores muscarínicos (Tabela 13.2), assim como vários compostos sintéticos com certo grau de seletividade (ver Eglen *et al.*, 1999, para maior detalhamento). Compostos recém-aprovados para uso clínico são descritos mais adiante (p. 160).

FISIOLOGIA DA TRANSMISSÃO COLINÉRGICA

A fisiologia da neurotransmissão colinérgica³ é descrita em detalhes por Nicholls *et al.* (2001). A Figura 13.2 mostra as principais maneiras pelas quais os fármacos podem afetar a transmissão colinérgica.

SÍNTESE E LIBERAÇÃO DE ACETILCOLINA

O metabolismo da acetilcolina foi competentemente revisto por Parsons *et al.* (1993). A ACh é sintetizada no interior da

¹A **cevimeлина** foi recém-introduzida para melhorar a secreção salivar e lacrimal em casos de síndrome de Sjögren, uma doença autoimune rara que causa perda dos efeitos parassimpáticos

*Nota da Revisão Científica: A lista DCB em vigor da ANVISA não registra o nome "hioscina", e sim de seu enantiômero, "escopolamina". Os nomes derivam, respectivamente, dos gêneros *Hyoscyamus* e *Scopolia*.

²Diferentemente da maioria dos antagonistas, a galamina atua através de um mecanismo de inibição alostérica (i. e., atua em um sítio distinto do sítio de ligação da ACh).

³A acetilcolina é sintetizada, armazenada e liberada por muitas células não neuronais, como células epiteliais e do sistema imunológico. As funções regulatórias e tróficas da ACh não neuronal são atualmente objeto de investigação (Wessler & Kirkpatrick, 2008).

Receptores da acetilcolina



- São basicamente divididos em dois subtipos: os nicotínicos e os muscarínicos.
- Os receptores nicotínicos estão ligados diretamente a canais de cátions e medeiam a transmissão sináptica excitatória rápida na junção neuromuscular, nos gânglios autônomos e em vários locais do sistema nervoso central (SNC). Os receptores nicotínicos musculares e neuronais diferem quanto à estrutura molecular e à farmacologia.
- Os receptores muscarínicos e nicotínicos são encontrados tanto na região pré-sináptica quanto na pós-sináptica e agem regulando a liberação do transmissor.
- Os receptores muscarínicos estão acoplados à proteína G e produzem:
 - a ativação da fosfolipase C (e, conseqüentemente, a formação de trifosfato de inositol e diacilglicerol como segundos mensageiros);
 - a inibição da adenilil-ciclase;
 - a ativação dos canais de potássio ou a inibição dos canais de cálcio.
- Os receptores muscarínicos medeiam os efeitos da acetilcolina nas sinapses pós-ganglionares parassimpáticas (principalmente no coração, nos músculos lisos e nas glândulas) e contribuem para a estimulação ganglionar. São encontrados em muitas partes do SNC.
- Há três tipos principais de receptores muscarínicos:
 - receptores M_1 ("neurais"), que produzem a excitação lenta dos gânglios. São bloqueados de modo seletivo pela **pirenzepina**.
 - receptores M_2 ("cardíacos"), que provocam a diminuição da frequência cardíaca e da força de contração (principalmente dos átrios). São bloqueados de modo seletivo pela **galamina**. Os receptores M_2 também medeiam a inibição pré-sináptica.
 - receptores M_3 ("glandulares"), que são responsáveis por fenômenos como secreção, contração dos músculos lisos das vísceras e relaxamento vascular. A **cevimeлина** é um agonista seletivo de M_3 .
- Dois outros subtipos moleculares de receptores muscarínicos, M_4 e M_5 , são encontrados principalmente no SNC.
- Todos os receptores muscarínicos são ativados pela acetilcolina e bloqueados pela **atropina**. Há também agonistas e antagonistas seletivos para cada subtipo.

terminação nervosa a partir da colina, que é levada para dentro da terminação por um transportador específico (Cap. 12), semelhante àquele que opera com muitos transmissores. A diferença é que esse carregador transporta o precursor, a colina, e não a ACh, por isso ele não é importante para o término da ação do transmissor. Normalmente, a concentração de colina no sangue e nos líquidos corporais é de aproximadamente 10 $\mu\text{mol/l}$, mas na imediata vizinhança das terminações nervosas colinérgicas essa concentração aumenta provavelmente para cerca de 1 mmol/l , quando a ACh liberada é hidrolisada, e mais de 50% dessa colina é normalmente recapturada pelas terminações nervosas. A colina livre dentro da terminação nervosa é acetilada por uma enzima citosólica, a **colina acetiltransferase** (CAT), que transfere o grupo acetil da acetil-coenzima A. A etapa limitante da velocidade de síntese da ACh parece ser o transporte da colina, cuja atividade é regulada pela velocidade com que a ACh é liberada. A **colinesterase** está presente nas terminações nervosas pré-sinápticas, e a ACh é continuamente hidrolisada e resintetizada. A inibição da colinesterase da terminação nervosa provoca um acúmulo de ACh "excedente" no

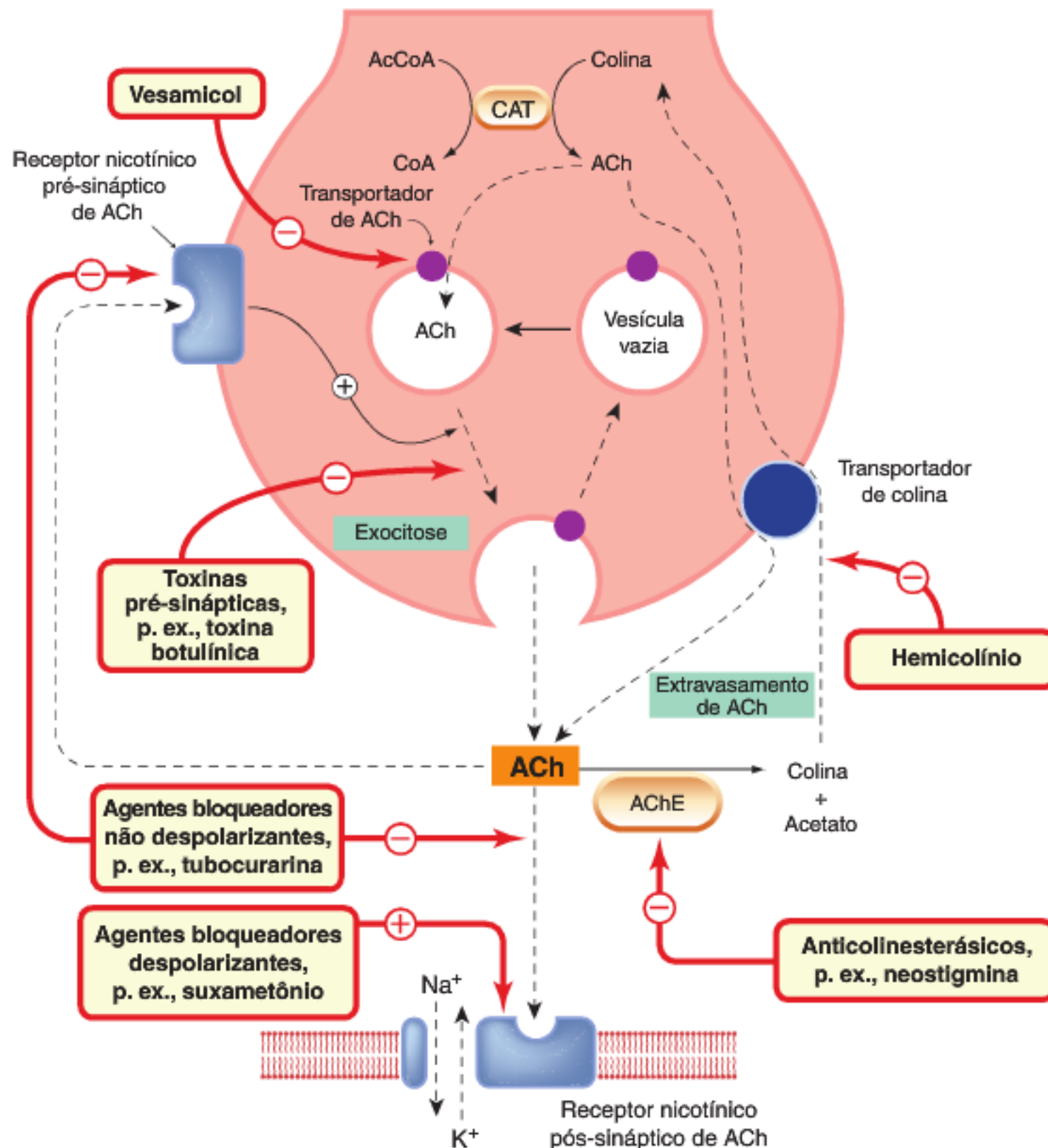


Fig. 13.2 Eventos e sítios de ação dos fármacos em uma sinapse colinérgica nicotínica. A figura mostra a acetilcolina (ACh) agindo na região pós-sináptica sobre um receptor nicotínico que controla um canal de cátions (p. ex., na sinapse neuromuscular ou ganglionar) e também sobre um receptor nicotínico pré-sináptico que atua facilitando a liberação de ACh durante atividade sináptica sustentada. A terminação nervosa também contém acetilcolinesterase (não mostrada); quando essa enzima é inibida, há aumento da quantidade de ACh livre e da taxa de extravasamento de ACh por meio do transportador de colina. Em condições normais, esse extravasamento de ACh é insignificante. Nas junções colinérgicas muscarínicas (p. ex., coração, músculo liso, glândulas exócrinas), tanto os receptores pós-sinápticos quanto os pré-sinápticos (inibitórios) são do tipo muscarínico. AcCoA, acetil-coenzima A; AChE, acetilcolinesterase; CAT, colina acetiltransferase; CoA, coenzima A.

citosol, que não fica disponível para liberação pelos impulsos nervosos (embora possa sair da terminação através do transportador de colina). Contudo, a maior parte da ACh sintetizada é armazenada em vesículas sinápticas, onde sua concentração é muito alta (cerca de 100 mmol/l). A liberação das vesículas ocorre por exocitose desencadeada pela entrada de Ca^{2+} na terminação nervosa (Cap. 4).

As vesículas colinérgicas acumulam ACh ativamente por meio de um transportador específico (Usdin *et al.*, 1995), que pertence à família de transportadores de aminas descrita no Capítulo 12. O acúmulo de ACh está relacionado com o grande gradiente eletroquímico associado aos prótons que existe entre as organelas intracelulares e o citosol; esse acúmulo é bloqueado de modo seletivo pelo fármaco experimental **vesamicol** (Parsons *et al.*, 1993). Após sua liberação, a ACh difunde-se através da fenda sináptica e combina-se com os receptores situados na célula pós-sináptica. Parte da ACh perde-se no caminho ao ser hidrolisada pela *acetilcolinesterase* (AChE), uma enzima que permanece ligada à membrana basal e que é encontrada entre as membranas pré e pós-sináp-

licas. Nas sinapses colinérgicas rápidas (p. ex., as sinapses neuromusculares e ganglionares), mas não nas lentas (músculo liso, células glandulares, coração etc.), a ACh liberada é hidrolisada muito rapidamente (dentro de 1 ms), de modo que seu tempo de ação é muito curto.

▼ Na junção neuromuscular, que é uma sinapse altamente especializada, um único impulso nervoso libera cerca de 300 vesículas sinápticas (no total, cerca de três milhões de moléculas de ACh) das terminações nervosas que inervam uma única fibra muscular, as quais contêm, reunidas, cerca de três milhões de vesículas sinápticas. Aproximadamente dois milhões de moléculas de ACh combinam-se com receptores (há cerca de 30 milhões de receptores em cada fibra muscular), e as moléculas restantes são hidrolisadas sem alcançar um receptor. As moléculas de ACh permanecem ligadas aos receptores por cerca de 2 ms, em média, e são rapidamente hidrolisadas após se dissociarem deles, de modo que não se combinam com um segundo receptor. Como consequência, a ação do transmissor é muito rápida e breve, o que é importante para uma sinapse que tem de dar início a respostas musculares rápidas e que pode ter de transmitir com fidelidade sinais em alta frequência. As células musculares são muito

maiores que os neurônios e requerem uma quantidade muito maior de corrente sináptica para gerar um potencial de ação. Assim, todos os eventos químicos ocorrem em uma escala muito maior que em uma sinapse neuronal; o número de moléculas do transmissor em um *quantum*, o número de *quanta* liberado e o número de receptores ativados por cada *quantum* são todos 10 a 100 vezes maiores. Nosso cérebro seria enorme, mas não muito brilhante, se suas sinapses fossem construídas na escala industrial da junção neuromuscular.

MODULAÇÃO PRÉ-SINÁPTICA

A liberação da ACh é regulada por mediadores, inclusive pela própria ACh, que agem sobre os receptores pré-sinápticos, conforme discutido no Capítulo 12. Nas terminações nervosas parassimpáticas pós-ganglionares, os receptores M_2 inibitórios participam da autoinibição da liberação da ACh; outros mediadores, como a norepinefrina, também inibem a liberação da ACh (Cap. 12). Por outro lado, na junção neuromuscular, os receptores nicotínicos pré-sinápticos facilitam a liberação da ACh (Prior *et al.*, 1995), um mecanismo que pode permitir à sinapse funcionar de modo apropriado durante uma atividade prolongada de alta frequência. No cérebro (ver revisão de Dajas-Bailador & Wonnacott, 2004), a maioria dos receptores nicotínicos está localizada na região pré-sináptica e atua facilitando ou inibindo a liberação de outros mediadores, como o glutamato e a dopamina.

EVENTOS ELÉTRICOS DA TRANSMISSÃO NAS SINAPSES COLINÉRGICAS RÁPIDAS

Ao agir sobre a membrana pós-sináptica de uma sinapse nicotínica (neuromuscular ou ganglionar), a acetilcolina provoca grande aumento na permeabilidade dessa membrana a cátions, particularmente ao Na^+ e ao K^+ e, em menor grau, ao Ca^{2+} . O influxo de Na^+ resultante despolariza a membrana pós-sináptica. Essa despolarização mediada por transmissor é denominada *potencial de placa terminal (ppt)* em uma fibra muscular esquelética, ou *potencial excitatório pós-sináptico rápido (peps rápido)* na sinapse ganglionar. Em uma fibra muscular, um ppt localizado espalha-se para as partes adjacentes eletricamente excitáveis da fibra muscular; quando sua amplitude atinge o limiar de excitabilidade, inicia-se um potencial de ação, que se propaga para o restante da fibra e desencadeia uma contração (Cap. 4).

Em uma célula nervosa, a despolarização do corpo celular ou de um dendrito pelo peps rápido produz um fluxo de corrente local. Essa corrente despolariza a região do cone axonal da célula, de onde se inicia um potencial de ação, se o peps for grande o suficiente. A Figura 13.3 mostra que a **tubocurarina**, um fármaco que bloqueia os receptores pós-sinápticos da ACh (p. 164), reduz a amplitude do peps rápido até que ele não seja mais capaz de dar início a um potencial de ação, embora a célula ainda seja capaz de responder quando estimulada de modo antidrômico. A maioria das células ganglionares é innervada por vários axônios pré-sinápticos, e é preciso que ocorra atividade simultânea em mais de um deles para que a célula pós-ganglionar dispare. Na junção neuromuscular, cada fibra muscular é innervada por apenas uma fibra nervosa. Contudo, a amplitude do ppt é normalmente mais do que suficiente para dar início a um potencial de ação — de fato, a transmissão ainda ocorre quando o ppt é reduzido em 70% a 80%, e diz-se que apresenta uma larga margem de segurança, de modo que flutuações na liberação do transmissor (p. ex., durante uma estimulação repetitiva) não afetam a transmissão.

▼ A transmissão que ocorre na sinapse ganglionar é mais complexa do que na junção neuromuscular. Embora o evento primário em ambas seja o ppt ou o peps rápido produzidos pela ACh agindo sobre os receptores nicotínicos, ele é seguido, no gânglio, por uma sucessão de respostas pós-sinápticas muito mais lentas, expostas a seguir:

- Um *potencial inibitório (hiperpolarizante) pós-sináptico lento (pips lento)* que dura de 2 a 5 segundos. Esse fenômeno reflete principalmente aumento da condutância ao K^+ mediada por

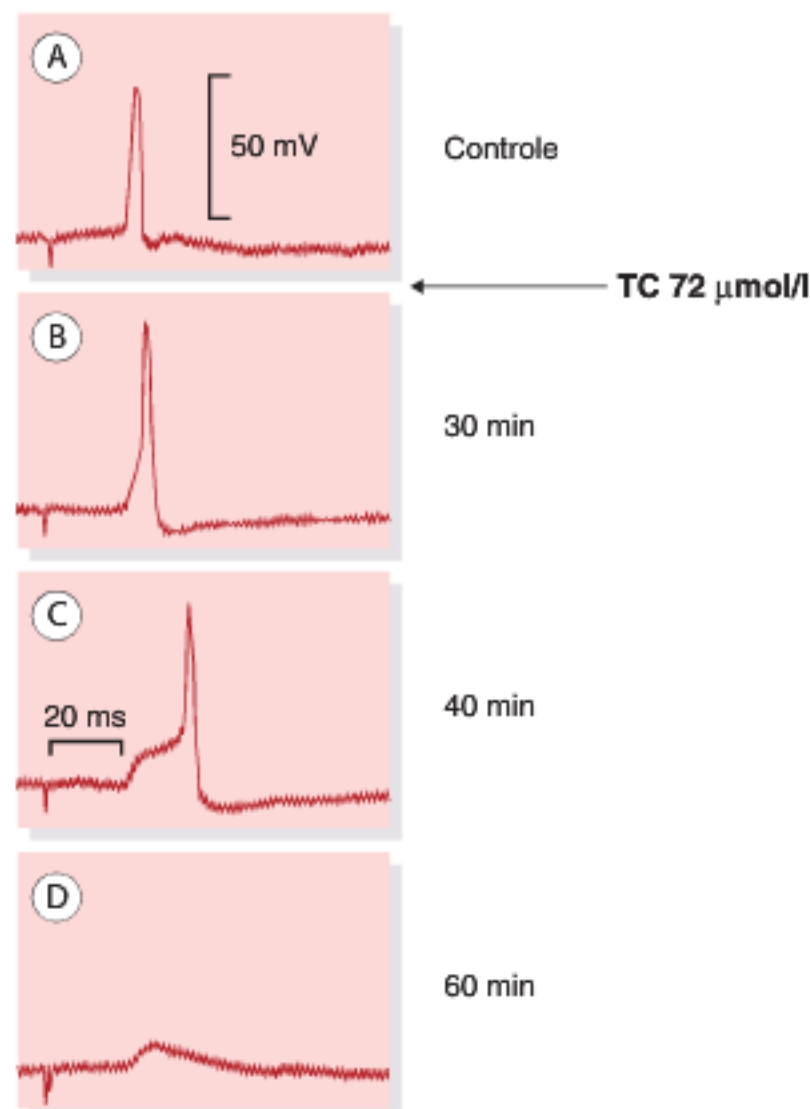


Fig. 13.3 Transmissão colinérgica em uma célula ganglionar autônoma. Os registros foram obtidos de uma célula ganglionar parassimpática de cobaia por meio de um microeletrodo intracelular. O artefato observado no início de cada traçado mostra o momento da estimulação do nervo pré-ganglionar. A tubocurarina (TC), um antagonista da acetilcolina, torna o peps menor. No registro [C], ele foi apenas o suficiente para desencadear o potencial de ação e, em [D], ficou abaixo do limiar. Após o bloqueio completo, a estimulação antidrômica (não mostrada) ainda produzirá um potencial de ação (cf. bloqueio por despolarização, Fig. 13.4). (De Blackman J G *et al.* 1969 J Physiol 201: 723.)

receptores muscarínicos (M_2), mas outros transmissores, como a dopamina e a adenosina, também contribuem.

- Um *peps lento*, que dura cerca de 10 segundos. Esse fenômeno é produzido pela ACh agindo sobre receptores M_1 , que fecham os canais de potássio.
- Um *peps lento tardio*, que dura de 1 a 2 minutos. Acredita-se que esse fenômeno seja mediado por um cotransmissor peptídico, que pode ser a substância P em alguns gânglios e um peptídeo semelhante ao hormônio liberador de gonadotrofinas em outros (Cap. 12). Como o peps lento, o peps lento tardio é produzido por diminuição da condutância ao K^+ .

BLOQUEIO POR DESPOLARIZAÇÃO

▼ O bloqueio por despolarização ocorre nas sinapses colinérgicas quando os receptores nicotínicos excitatórios são ativados de modo persistente e resulta da diminuição da excitabilidade elétrica da célula pós-sináptica. A Figura 13.4 ilustra esse processo. A aplicação de nicotina a um gânglio simpático causa a despolarização da célula, que inicialmente leva à descarga de potenciais de ação. Após alguns segundos, essa descarga cessa e a transmissão é bloqueada. A perda de excitabilidade elétrica nesse momento é demonstrada pelo fato de que estímulos antidrômicos também não são capazes de produzir um potencial de ação. A principal razão para a perda da excitabilidade elétrica durante um período de despolarização mantida consiste no fato de que os canais de sódio sensíveis à voltagem (Cap. 4) se tornam inativados (*i. e.*, refratários) e não são mais capazes de se abrir em resposta a um estímulo despolarizante breve.

Um segundo tipo de efeito também pode ser visto no experimento mostrado na Figura 13.4. Depois de a nicotina ter agido por vários minutos, a célula se repolariza parcialmente e sua excitabilidade elétrica retorna, mas, apesar disso, a transmissão

Transmissão colinérgica

- A síntese da acetilcolina (ACh) requer:
 - colina, que penetra no neurônio com o auxílio de transportadores;
 - a acetilação da colina, que utiliza a acetil-coenzima A como fonte de grupos acetil e envolve a colina acetil-transferase, uma enzima citosólica encontrada apenas em neurônios colinérgicos.
- A ACh é armazenada em concentrações elevadas no interior de vesículas sinápticas, e sua entrada nessas vesículas é feita por intermédio de transportadores.
- A liberação de ACh ocorre por exocitose mediada por Ca^{2+} . Na junção neuromuscular, um impulso nervoso pré-sináptico libera de 100 a 500 vesículas.
- Na junção neuromuscular, a ACh age sobre receptores nicotínicos promovendo abertura de canais de cátions. A abertura desses canais produz uma rápida despolarização (potencial de placa terminal), que normalmente dá início a um potencial de ação na fibra muscular. A transmissão em outras sinapses colinérgicas "rápidas" (p. ex., ganglionares) é semelhante.
- Nas sinapses colinérgicas "rápidas", a ACh é hidrolisada dentro de aproximadamente 1 ms pela acetilcolinesterase; por essa razão, um potencial de ação pré-sináptico produz apenas um potencial de ação pós-sináptico.
- A transmissão mediada por receptores muscarínicos é muito mais lenta, e as estruturas sinápticas não estão tão bem definidas. Em muitas situações, a ACh atua como um modulador em vez de agir como um transmissor direto.
- Principais mecanismos do bloqueio farmacológico: inibição da captação da colina, inibição da liberação de ACh, bloqueio dos receptores pós-sinápticos ou dos canais iônicos e despolarização pós-sináptica persistente.

permanece bloqueada. Esse tipo de bloqueio secundário, *não despolarizante*, também ocorre na junção neuromuscular, quando são utilizadas doses repetidas do fármaco despolarizante **suxametônio**⁴ (ver adiante). O principal fator responsável pelo bloqueio secundário (conhecido clinicamente como *bloqueio de fase II*) parece ser a dessensibilização dos receptores (Cap. 2). Essa dessensibilização faz com que a ação despolarizante do fármaco bloqueador decline, mas a transmissão permanece bloqueada porque os receptores estão dessensibilizados à ACh.

EFEITOS DE FÁRMACOS SOBRE A TRANSMISSÃO COLINÉRGICA

Como mostra a Figura 13.2, alguns fármacos são capazes de influenciar a transmissão colinérgica, quer agindo como agonistas ou antagonistas sobre os receptores pós-sinápticos da ACh (Tabelas 13.1 e 13.2), quer afetando a liberação ou a destruição da ACh endógena.

No restante deste capítulo, descreveremos os seguintes grupos de fármacos, subdivididos de acordo com seu sítio fisiológico de ação:

- agonistas muscarínicos
- antagonistas muscarínicos
- fármacos estimulantes ganglionares
- fármacos bloqueadores ganglionares
- fármacos bloqueadores neuromusculares

⁴Conhecido nos Estados Unidos como **succinilcolina**.

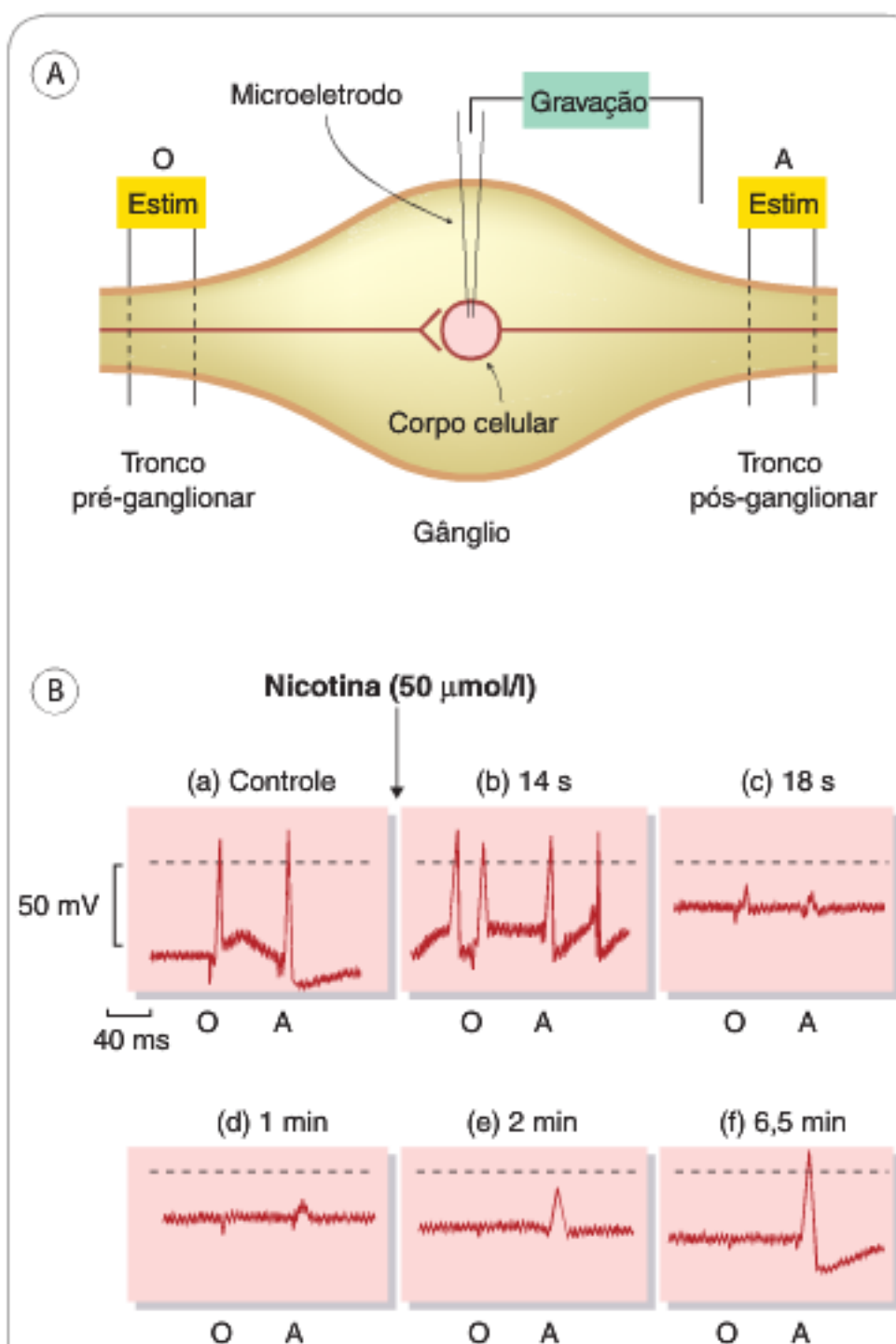


Fig. 13.4 Bloqueio por despolarização da transmissão ganglionar pela nicotina. [A] Sistema utilizado para o registro intracelular de células ganglionares simpáticas de rã, mostrando a localização dos eletrodos de estimulação (estim) ortodrômica (O) e antidrômica (A). A estimulação em O excita a célula através da sinapse colinérgica, enquanto a estimulação em A a excita pela propagação elétrica do potencial de ação. [B] Efeito da nicotina: (a) Registros de controle. O potencial de membrana é de -55 mV (linha tracejada = 0 mV), e a célula responde tanto a O quanto a A. (b) Logo após a adição de nicotina, a célula fica levemente despolarizada e espontaneamente ativa, mas ainda é capaz de responder a O e a A. (c e d) A célula está ainda mais despolarizada, a -25 mV, e produz apenas um vestígio de potencial de ação. O fato de a célula não responder a A mostra que ela está eletricamente inexcitável. (e e f) Na presença contínua de nicotina, a célula repolariza-se e recobra a sua capacidade de responder a A, porém ainda não responde a O porque os receptores da ACh estão dessensibilizados pela ação da nicotina. (De Ginsborg B L, Guerrero S 1964 J Physiol 172: 189.)

- anticolinesterásicos e outros fármacos que intensificam a transmissão colinérgica.

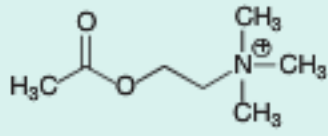
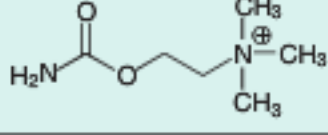
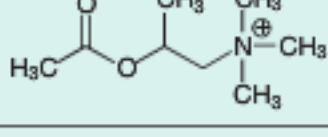
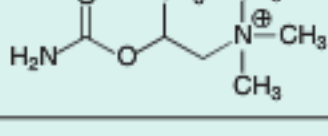
FÁRMACOS QUE AFETAM OS RECEPTORES MUSCARÍNICOS

AGONISTAS MUSCARÍNICOS

Relações estrutura-atividade

Os agonistas muscarínicos, tomados como um grupo, são frequentemente denominados *parassimpatomiméticos*, porque os principais efeitos que produzem no animal inteiro se assemelham àqueles resultantes da estimulação parassimpática. As estruturas de ésteres de colina e acetilcolina relacionados são apresentadas na Tabela 13.3. Eles são agonistas, tanto de

Tabela 13.3 Agonistas muscarínicos

Fármaco	Estrutura	Especificidade pelo receptor		Hidrólise pela acetilcolinesterase	Usos clínicos
		Muscarínico	Nicotínico		
Acetilcolina		+++	+++	+++	Nenhum
Carbacol		++	+++	–	Nenhum
Metacolina		+++	+	++	Nenhum
Betanecol		+++	–	–	Hipotonia da bexiga ^a e do trato gastrointestinal
Muscarina		+++	–	–	Nenhum ^b
Pilocarpina		++	–	–	Glaucoma
Oxotremorina		++	–	–	Nenhum
Cevimelina		++ ^c	–	–	Síndrome de Sjögren (para aumento da secreção salivar e lacrimal)

^aÉ necessário primeiramente assegurar-se de que não há obstrução do colo da bexiga.

^bCausa de um tipo envenenamento por cogumelos.

^cSeletivo para receptores M₃.

receptores muscarínicos quanto nicotínicos, porém atuam de modo mais potente sobre os muscarínicos (Fig. 13.1). Atualmente, apenas o **betanecol**, a **pilocarpina** e a **cevimelina** (de introdução recente) são utilizados na prática clínica.

As características-chave da molécula da ACh importantes para sua atividade são o grupo amônio quaternário, que possui uma carga positiva, e o grupo éster, que apresenta uma carga negativa parcial e é suscetível à hidrólise rápida pela colinesterase. As variantes da estrutura éster da colina (Tabela 13.3) têm o efeito de reduzir a suscetibilidade do composto à hidrólise pela colinesterase e de alterar a atividade relativa sobre os receptores muscarínicos e nicotínicos.

O **carbacol** e a **metacolina** são utilizados como ferramentas experimentais. O betanecol, que é um híbrido dessas duas moléculas, é resistente à hidrólise e seletivo para os receptores muscarínicos, sendo ocasionalmente empregado na clínica. A pilocarpina é um agonista parcial e exibe alguma seletividade na estimulação da secreção das glândulas sudoríparas, salivares, lacrimais e brônquicas e na contração do músculo liso da íris (ver adiante), com efeitos modestos sobre o músculo liso gastrointestinal e o coração.

Efeitos dos agonistas muscarínicos

As principais ações dos agonistas muscarínicos são facilmente compreendidas quando se têm em mente as funções do sistema nervoso parassimpático.

Efeitos cardiovasculares. Incluem a diminuição da frequência e do débito cardíacos. Esta última ação resulta principalmente de uma redução da força de contração dos átrios, pois os ventrículos possuem apenas uma escassa inervação parassimpática e uma baixa sensibilidade aos agonistas muscarínicos. Também ocorre vasodilatação generalizada (efeito mediado pelo óxido nítrico; Cap. 20), e esses dois efeitos combinam-se produzindo queda acentuada da pressão arterial (Fig. 13.1). O mecanismo de ação dos agonistas muscarínicos sobre o coração é discutido no Capítulo 21.

Efeitos sobre a musculatura lisa. O músculo liso, com exceção da musculatura lisa dos vasos, contrai-se em resposta aos agonistas muscarínicos. A atividade peristáltica do trato gastrointestinal aumenta, o que pode causar dor em cólica, e a bexiga e o músculo liso dos brônquios também se contraem.

Efeitos sobre as secreções sudorípara, lacrimal, salivar e brônquica. Essas secreções resultam da estimulação de glândulas exócrinas. O efeito combinado da secreção brônquica com a constrição dos brônquios pode interferir na respiração.

Efeitos oculares. Esses efeitos são de importância. Os nervos parassimpáticos que se dirigem para os olhos inervam o músculo constritor da pupila, cujas fibras estão dispostas concentricamente na íris, e o músculo ciliar, que ajusta a curvatura do cristalino (Fig. 13.5). A contração do músculo ciliar em resposta à ativação dos receptores muscarínicos traciona o corpo ciliar para frente e para dentro e, como consequência, relaxa a tensão sobre o ligamento suspensor do cristalino, permitindo que o cristalino fique mais abaulado e que sua distância focal fique reduzida. Esse reflexo parassimpático é, portanto, necessário para que ocorra a acomodação dos olhos no momento em que se quer observar algo de perto. O músculo constritor da pupila é importante não só porque ajusta a pupila em resposta a alterações na intensidade da luz, mas também porque regula a pressão intraocular. O humor aquoso é secretado lenta e continuamente pelas células do epitélio que cobre o corpo ciliar e drena para o canal de Schlemm (Fig. 13.5), que corre ao redor do olho, próximo à margem externa da íris. Normalmente, a pressão intraocular é de 10 a 15 mmHg acima da atmosférica, o que mantém o olho ligeiramente distendido. A pressão intraocular anormalmente elevada (associada ao glaucoma) lesa o olho e é uma das causas mais comuns de cegueira passível de prevenção. No glaucoma agudo, a drenagem do humor aquoso é obstruída quando a pupila se dilata, porque uma prega de tecido da íris oclui o ângulo de drenagem, causando elevação da pressão intraocular. Nessas circunstâncias, a ativação do músculo

Fig. 13.5 Desenho da câmara anterior do olho, mostrando a via de drenagem do humor aquoso.

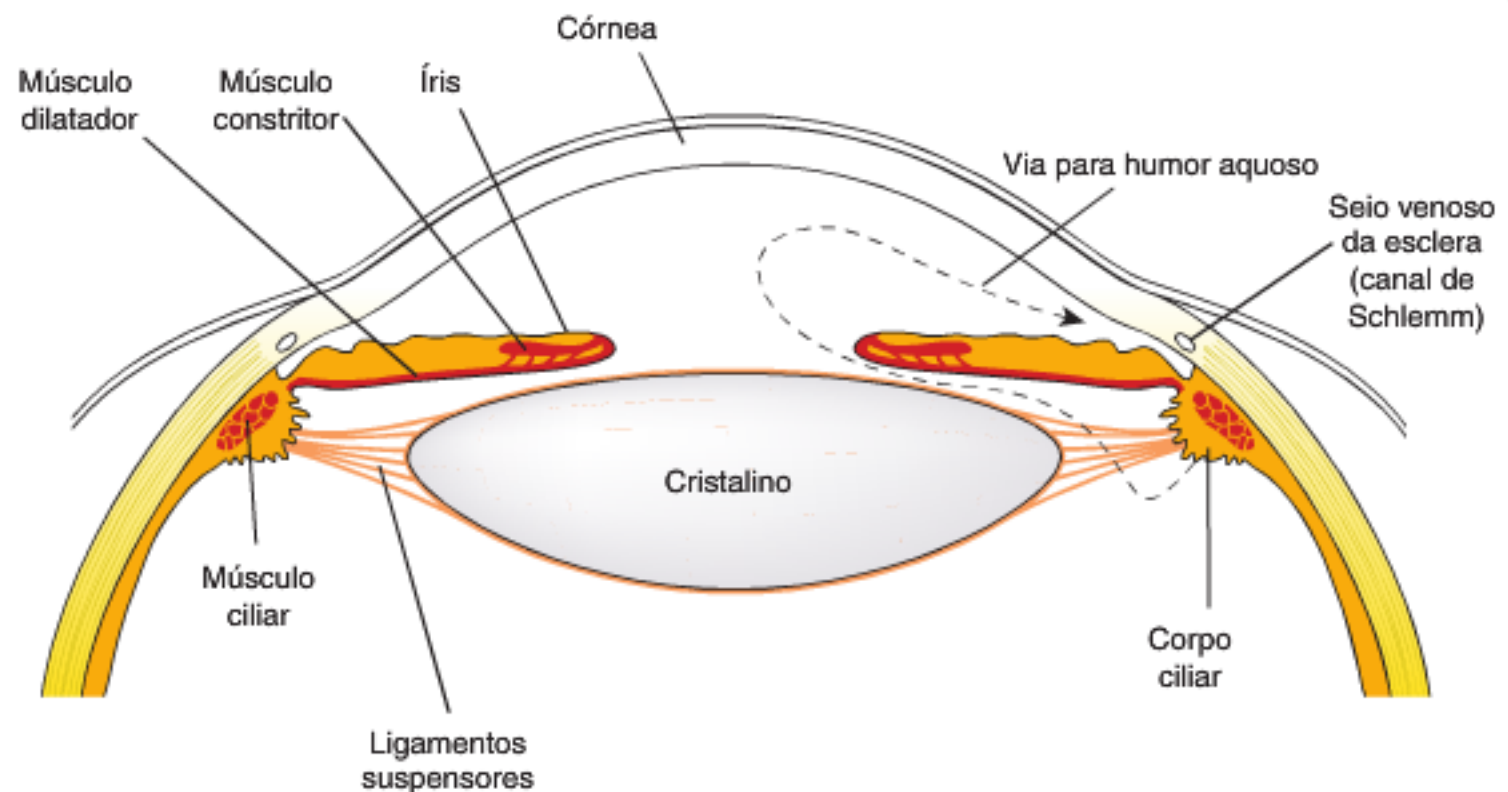


Tabela 13.4 Fármacos que reduzem a pressão intraocular

Fármaco ^a	Mecanismo	Observações	Ver Capítulo
Timolol , carteolol	Antagonista de receptor β -adrenérgico	Administrado como colírio, mas pode ainda causar efeitos adversos sistêmicos: bradicardia, broncoconstrição	14
Acetazolamida , dorzolamida	Inibidor da anidrase carbônica	A acetazolamida é administrada por via sistêmica Os efeitos adversos incluem diurese, perda de apetite, fomicamento, neutropenia A dorzolamida é utilizada em colírio Os efeitos adversos incluem gosto amargo e sensação de queimação	28
Clonidina , apraclonidina	Antagonista de receptor α_2 -adrenérgico	Utilizadas como colírio	14
Latanoprost	Análogo de prostaglandina	Pode alterar a pigmentação da íris	17
Pilocarpina	Agonista muscarínico	Utilizada como colírio	Este capítulo
Ecotiopato	Anticolinesterásico	Utilizada como colírio Pode causar espasmos musculares e efeitos sistêmicos	Este capítulo

^aOs fármacos mais importantes estão indicados em **negrito**.

constritor da pupila pelos agonistas muscarínicos reduz a pressão intraocular, embora tenha pouco efeito em um indivíduo normal. O aumento na tensão do músculo ciliar produzido por esses fármacos também pode desempenhar algum papel na melhora da drenagem ao rearranjar as trabéculas de tecido conjuntivo através das quais passa o canal de Schlemm. Os fármacos usados no tratamento do glaucoma estão resumidos na Tabela 13.4.

Além desses efeitos periféricos, os agonistas muscarínicos capazes de penetrar na barreira hematoencefálica produzem efeitos centrais acentuados como resultado da ativação principalmente dos receptores M_1 do cérebro. Esses efeitos incluem tremores, hipotermia e aumento da atividade locomotora, bem como melhora da cognição (Cap. 38). Os agonistas seletivos para os receptores M_1 (p. ex., a **xanomelina**) estão sendo investigados para possível uso no tratamento da demência (Eglen *et al.*, 2006; Cap. 39).

Usos clínicos

Atualmente, existem poucos usos importantes para os agonistas muscarínicos (embora haja a expectativa de que novos

agentes mais seletivos possam mostrar-se úteis em diferentes distúrbios do SNC, particularmente na demência). Os usos clínicos atuais estão resumidos no quadro clínico (p. 160).

ANTAGONISTAS MUSCARÍNICOS

Os antagonistas dos receptores muscarínicos (*fármacos parasimpáticos*; Tabela 13.5) são antagonistas competitivos cujas estruturas químicas geralmente contêm grupos éster e grupos básicos na mesma proporção encontrada na ACh, porém apresentam um grupo aromático volumoso no lugar do grupo acetil. Os dois compostos de ocorrência natural, a **atropina** e a **hioscina** (também conhecida como **escopolamina**), são alcaloides encontrados em plantas solanáceas. A beladona (*Atropa belladonna*) contém principalmente atropina, enquanto o estramônio, ou figueira-do-inferno (*Datura stramonium*), contém sobretudo hioscina. Trata-se de compostos de amônio quaternário suficientemente lipossolúveis para serem facilmente absorvidos no intestino ou no saco conjuntival e, vale destacar, para atravessar a barreira hematoencefálica. Os compostos de amônio quaternário, os quais possuem ações peri-

Usos clínicos dos agonistas muscarínicos e agentes relacionados



- O colírio de **pilocarpina** leva a constrição das pupilas (miose) e vem sendo utilizado para o tratamento de glaucoma (aumento da pressão intraocular).
- A pilocarpina ou o agonista seletivo de M_3 **cevimelina** podem ser utilizados para aumentar a produção da secreção salivar e lacrimal em pacientes com boca ou olhos secos (p. ex., após irritação, ou em pacientes com lesão autoimune de glândulas salivares ou lacrimais, como na síndrome de Sjögren).
- O **betanecol** ou a **distigmina** (um inibidor de colinesterase) são raramente utilizados como laxativos estimulantes ou para estimular o esvaziamento da bexiga.

féricas muito similares àquelas produzidas pela atropina, não apresentam ações centrais em função de não penetrarem no cérebro; trata-se do **butilbrometo de hioscina** e da **propan-telina**. O **ipratrópio**, outro composto de amônio quaternário, é utilizado em inalações como broncodilatador. O **ciclopento-lato** e a **tropicamida** são aminas terciárias desenvolvidas para

uso oftálmico e administradas na forma de colírio. A **pirenzepina** é um antagonista relativamente seletivo para os receptores M_1 . A **oxibutinina**, a **tolterodina** e a **darifenacina** (seletivas para os receptores M_3) são fármacos novos, que agem sobre a bexiga inibindo a micção, utilizados no tratamento da incontinência urinária. Produzem os efeitos indesejados típicos dos antagonistas muscarínicos, como boca seca, constipação e visão turva, mas esses efeitos são menos intensos que os provocados pelos fármacos mais antigos.

Efeitos dos antagonistas muscarínicos

Todos os antagonistas muscarínicos produzem basicamente efeitos periféricos semelhantes, embora alguns mostrem certo grau de seletividade, por exemplo, para o coração ou para a bexiga, o que reflete a heterogeneidade existente entre os receptores muscarínicos da ACh (p. 153).

Os principais efeitos da atropina são apresentados a seguir:

Inibição de secreções. As glândulas salivares, lacrimais, brônquicas e sudoríparas são inibidas por doses muito baixas de atropina, e essa inibição deixa a pele e a boca desconfortavelmente secas. A secreção gástrica é apenas discretamente reduzida. A depuração mucociliar que ocorre no interior dos brônquios é inibida, de modo que secreções residuais tendem a se acumular nos pulmões. O ipratrópio não provoca esse efeito.

Tabela 13.5 Antagonistas muscarínicos^a

Composto	Propriedades farmacológicas	Usos clínicos	Observações
Atropina	Antagonista não seletivo Bem absorvido por via oral Estimulante do SNC	Adjuvante na anestesia (redução das secreções, broncodilatação) Envenenamento por anticolinesterásicos Bradicardia Hipermotilidade gastrointestinal (antiespasmódico)	Alcaloide da beladona Principais efeitos colaterais: retenção urinária, boca seca, visão turva A dicicloverina (diciclomina) é similar e é empregada principalmente como agente antiespasmódico
Escopolamina	Similar à atropina Depressor do SNC	Como a atropina Cinetose	Alcaloide da beladona (também conhecido como hioscina) Causa sedação; os outros efeitos colaterais são similares aos da atropina
Butilbrometo de escopolamina	Similar à atropina, mas muito pouco absorvido e não tem efeitos sobre o SNC Ação bloqueadora ganglionar significativa	Principalmente na hipermotilidade gastrointestinal	Derivado de amônio quaternário Fármacos similares englobam o metonitrato de atropina
Tiotrópio	Similar ao metonitrato de atropina Não inibe a depuração mucociliar dos brônquios	Para asma e bronquite, por via inalatória	Composto de amônio quaternário O ipratrópio é similar
Tropicamida	Similar à atropina Pode elevar a pressão intraocular	Uso oftálmico para produzir midríase e cicloplegia (em forma de colírio) Ação curta	—
Ciclopentolato	Similar à tropicamida	Como a tropicamida (ação prolongada)	—
Pirenzepina	Seletiva para receptores M_1 Inibe a secreção gástrica por ação sobre células ganglionares Pouco efeito sobre a musculatura lisa ou o SNC	Úlcera péptica	Menos efeitos colaterais que outros antagonistas muscarínicos Amplamente suplantada por outros fármacos com ação antiúlcera (Cap. 29)
Darifenacina	Seletiva para receptores M_3	Incontinência urinária	Poucos efeitos colaterais

Outros antagonistas muscarínicos não seletivos em uso clínico, com atividade e efeitos colaterais semelhantes, incluem a **oxibutinina**, **tolterodina**, **fesoterodina**, **solifenacina** e **tróspio** — um exemplo de desenvolvimento “eu também” das companhias farmacêuticas.

^aVer as estruturas químicas em Brunton L et al. 2006. Goodman and Gilman's pharmacological basis of therapeutics, 10th edn. McGraw-Hill, New York.

Efeitos sobre a frequência cardíaca. A atropina causa taquicardia por meio do bloqueio dos receptores muscarínicos cardíacos. A taquicardia é moderada, até 80 a 90 batimentos/min em seres humanos. Isso ocorre porque não há efeito sobre o sistema simpático, apenas inibição do tônus parassimpático existente. A taquicardia é mais pronunciada em indivíduos jovens, nos quais o tônus vagal durante o repouso é mais acentuado; com frequência está ausente em idosos. Em doses muito baixas, a atropina causa bradicardia paradoxal, possivelmente como consequência de uma ação central. A resposta do coração aos exercícios físicos não é afetada. A pressão arterial também não é afetada, porque a maioria dos vasos de resistência não possui inervação colinérgica.

Efeitos oculares. A administração de atropina torna a pupila dilatada (*midríase*) e não responsiva à luz. O relaxamento do músculo ciliar causa paralisia de acomodação (*cicloplegia*); por esse motivo, a visão para perto fica comprometida. A pressão intraocular pode subir; embora isso não seja importante para os indivíduos normais, pode ser problemático para os pacientes que sofrem de glaucoma de ângulo estreito.

Efeitos sobre o trato gastrointestinal. A atropina inibe a motilidade gastrointestinal, mas essa inibição só ocorre com doses maiores do que as que desencadeiam os outros efeitos listados, e não é completa. Isso acontece porque os transmissores excitatórios, com exceção da ACh, são importantes para o funcionamento normal do plexo mioentérico (Cap. 12). A atropina é utilizada em condições patológicas nas quais a motilidade gastrointestinal está aumentada. A pirenzepina, em virtude de sua seletividade para receptores M_1 , inibe a secreção ácida do estômago em doses que não afetam outros sistemas.

Efeitos sobre outros músculos lisos. A atropina provoca o relaxamento da musculatura lisa da árvore brônquica e dos tratos biliar e urinário. A broncoconstrição reflexa (p. ex., que ocorre durante a anestesia) é impedida pela atropina, ao passo que a broncoconstrição causada por mediadores locais, como a histamina e os leucotrienos (p. ex., na asma; Cap. 27), não é afetada. O músculo liso dos tratos biliar e urinário é apenas levemente afetado em indivíduos normais, provavelmente porque outros transmissores além da ACh (Cap. 12) sejam importantes nesses órgãos; contudo, a atropina e os fármacos semelhantes comumente precipitam o aparecimento da retenção urinária em homens idosos com hipertrofia prostática. A incontinência devida a excesso de atividade da bexiga é reduzida pelos antagonistas muscarínicos.

Efeitos sobre o SNC. A atropina produz principalmente efeitos excitatórios no SNC. Em doses baixas, causa leve inquietação; já doses mais altas provocam agitação e desorientação. No envenenamento pela atropina, que ocorre, sobretudo em crianças pequenas que ingerem bagas de beladona, a excitação e a irritabilidade acentuadas provocam hiperatividade e elevação considerável da temperatura corporal, que é intensificada pela perda da secreção de suor. Esses efeitos centrais são o resultado do bloqueio dos receptores muscarínicos do cérebro e são revertidos por fármacos anticolinesterásicos como a **fisostigmina**, que é um eficaz antídoto para o envenenamento pela atropina. Em doses baixas, a hioscina causa sedação intensa, mas provoca efeitos similares em doses altas. A hioscina também tem um útil efeito antiemético e é empregada no tratamento da cinetose. Os antagonistas muscarínicos também afetam o sistema extrapiramidal, reduzindo os movimentos involuntários e a rigidez de pacientes com doença de Parkinson (Cap. 39) e neutralizando os efeitos colaterais extrapiramidais de muitos fármacos antipsicóticos (Cap. 45).

Usos clínicos

Os principais usos dos antagonistas muscarínicos (Tabela 13.5; quadro clínico, p. 162) são:

- prevenção da secreção brônquica na preparação para a anestesia (atropina)
- dilatação da pupila para exame oftalmoscópico
- como broncodilatadores na asma e bronquite (tiotrópio)
- relaxamento da bexiga no tratamento de incontinência urinária (darifenacina e outros)

Fármacos que atuam nos receptores muscarínicos



Agonistas muscarínicos

- Compostos importantes compreendem a acetilcolina, o carbacol, a metacolina, a muscarina e a pilocarpina. Apresentam diferenças quanto à seletividade muscarínica/nicotínica e quanto à suscetibilidade à colinesterase.
- Os principais efeitos são bradicardia e vasodilatação (dependente de endotélio), que provocam queda da pressão arterial; contração da musculatura lisa das vísceras (intestino, bexiga, brônquios etc.); secreções exócrinas, constrição da pupila e contração do músculo ciliar, que provocam diminuição da pressão intraocular.
- O principal uso é no tratamento do glaucoma (especialmente a pilocarpina).
- A maioria dos agonistas exibe pequena seletividade para algum subtipo de receptor, porém compostos mais seletivos estão em desenvolvimento.

Antagonistas muscarínicos

- Os compostos mais importantes são a atropina, a escopolamina, o ipratrópio e a pirenzepina.
- Os principais efeitos são inibição de secreções; taquicardia, dilatação da pupila e paralisia de acomodação; relaxamento da musculatura lisa (intestino, brônquios, trato biliar e bexiga); inibição da secreção ácida do estômago (sobretudo a pirenzepina); efeitos sobre o sistema nervoso central (principalmente efeitos excitatórios com a atropina; sedativos, inclusive amnésia, com a escopolamina), além de efeitos antiemético e antiparkinsoniano.

Com exceção da pirenzepina (seletiva para os receptores M_1) e da darifenacina (seletiva para os receptores M_3), os antagonistas muscarínicos utilizados atualmente mostram pouca seletividade para os subtipos e diferem principalmente em seu comportamento farmacocinético.

FÁRMACOS QUE AFETAM OS GÂNGLIOS AUTÔNOMOS

ESTIMULANTES GANGLIONARES

A maioria dos agonistas de receptores nicotínicos (exceto a própria acetilcolina) atua tanto nos receptores ganglionares quanto nos receptores neuronais ou na placa motora terminal (Tabela 13.6).

A **nicotina** e a **lobelina** são aminas terciárias encontradas nas folhas do tabaco e da lobélia, respectivamente. A nicotina faz parte do folclore da farmacologia, pois era a substância presente na ponta do pincel de Langley que estimulava as fibras musculares quando aplicada na região da placa motora terminal e que levou esse pesquisador a postular, em 1905, a existência de uma “substância receptiva” situada na superfície das fibras (Cap. 12). A **epibatina**, encontrada na pele de sapos venenosos, é um agonista nicotínico muito potente, seletivo para receptores ganglionares e neuronais. Verificou-se, um tanto inesperadamente, que esse composto é um potente analgésico (Cap. 41), embora seus efeitos autônomos adversos tenham impedido sua utilização clínica. A **vareniclina**, um agonista sintético relativamente seletivo para os receptores neuronais, é utilizada (como a própria nicotina) para o tratamento da dependência a nicotina (Cap. 48). Por outro lado, esses fármacos são usados apenas como ferramentas experimentais.

Eles desencadeiam respostas periféricas complexas associadas à estimulação generalizada dos gânglios autônomos.



Usos clínicos dos antagonistas muscarínicos

Cardiovascular

- No tratamento da bradicardia sinusal (p. ex., após infarto do miocárdio; Cap. 21): **atropina**.

Oftálmico

- Na dilatação da pupila: por exemplo, colírio de **tropicamida** ou **ciclopentolato**.

Neurológico

- Na prevenção da cinetose: por exemplo, **hioscina** (por via oral ou transdérmica).
- No **parkinsonismo** (Cap. 39), principalmente para neutralizar os distúrbios de movimento causados por fármacos antipsicóticos (Cap. 45): por exemplo, **benzexol**, **benztropina**.

Respiratório

- Na asma e na doença pulmonar obstrutiva crônica (Cap. 27, quadros clínicos): **ipratrópio** ou **tiotrópio** por inalação.

Pré-medicação anestésica

- Para reduzir secreções: por exemplo, **atropina** e **hioscina**. (Os atuais anestésicos são pouco irritantes, Cap. 40, por essa razão atualmente esse uso é pouco importante.)

Gastrintestinal

- Para facilitar a endoscopia e a radiologia gastrintestinal ao relaxar a musculatura lisa gastrintestinal (ação antiespasmódica; Cap. 29): por exemplo, **hioscina**.
- Como antiespasmódico na síndrome do cólon irritável ou na doença diverticular do cólon: por exemplo, **dicicloverina** (diciclomina).
- No tratamento da úlcera péptica por suprimir a secreção ácida do estômago (Cap. 29): por exemplo, **pirenzepina** (antagonista seletivo dos receptores M_1). Essa substância tem sido menos utilizada desde a introdução dos antagonistas dos receptores H_2 da histamina e dos inibidores da bomba de prótons.

Tabela 13.6 Agonistas e antagonistas dos receptores nicotínicos

Fármaco(s)	Sítio principal	Tipo de ação	Observações
Agonistas			
Nicotina	Gânglios autônomos SNC	Estimulação seguida de bloqueio Estimulação	Capítulo 48 Quanto aos efeitos sobre o SNC, consultar o Capítulo 48
Lobelina	Gânglios autônomos Terminações nervosas sensitivas	Estimulação Estimulação	—
Epibatidina	Gânglios autônomos, SNC	Estimulação	Isolada da pele de rã Altamente potente Sem uso clínico
Vareniclina	SNC, gânglios autônomos	Estimulação	Usado para a dependência a nicotina (Cap. 48)
Suxametônio	Junção neuromuscular	Bloqueio por despolarização	Empregado na clínica como relaxante muscular
Decametônio	Junção neuromuscular	Bloqueio por despolarização	Sem uso clínico
Antagonistas			
Hexametônio	Gânglios autônomos	Bloqueio da transmissão	Sem uso clínico
Trimetafana	Gânglios autônomos	Bloqueio da transmissão	Redução da pressão arterial em cirurgia (uso raro)
Tubocurarina	Junção neuromuscular	Bloqueio da transmissão	Atualmente, seu uso é raro
Pancurônio Atracúrio Vecurônio	Junção neuromuscular	Bloqueio da transmissão	Amplamente utilizados como relaxantes musculares em anestesia

Os efeitos da nicotina sobre o trato gastrintestinal e as glândulas sudoríparas são familiares para os fumantes neófitos (Cap. 48), embora geralmente insuficientes para agir como desestimulantes eficazes.

FÁRMACOS BLOQUEADORES GANGLIONARES

O bloqueio dos gânglios é utilizado com frequência em estudos experimentais sobre o sistema nervoso autônomo, mas possui pouca importância clínica. Esse bloqueio pode ocorrer por meio de vários mecanismos:

- Pela interferência na liberação da ACh, como ocorre na junção neuromuscular (p. 167 e Cap. 12).
- Pela despolarização prolongada. Após uma estimulação inicial, a nicotina (Fig. 13.4) é capaz de bloquear os gânglios dessa forma, assim como a própria ACh, que pode exercer uma ação contínua sobre a membrana pós-sináptica quando a colinesterase está inibida.
- Pela interferência na ação pós-sináptica da ACh. Os poucos fármacos bloqueadores ganglionares de importância clínica agem bloqueando os receptores

nicotínicos neuronais ou os canais iônicos a eles associados.

▼ Há 60 anos, Paton e Zaimis investigaram um grupo de compostos biquaternários lineares. Compostos com cinco ou seis átomos de carbono (**hexametônio**; Tabela 13.6) na cadeia metileno ligando o dois grupos quaternários produziam bloqueio ganglionar, enquanto compostos com nove ou 10 átomos de carbono na cadeia (**decametônio**) produziam bloqueio neuromuscular.⁵

Embora o hexametônio não seja mais utilizado, ele merece destaque por ter sido o primeiro agente anti-hipertensivo eficaz (Cap. 22). O único fármaco bloqueador ganglionar atualmente em uso clínico é a **trimetafana** (Tabela 13.6; ver adiante).

Efeitos dos fármacos bloqueadores ganglionares

Como seria de se esperar, os efeitos dos fármacos bloqueadores ganglionares são numerosos e complexos, pois ambas as divisões do sistema nervoso autônomo são bloqueadas de modo indiscriminado. A descrição do “homem de hexametônio” feita por Paton é perfeita:

▼ É um homem de cutis rosada, exceto quando permanece em pé em uma fila por longo tempo. Nessa situação, pode ficar pálido e desmaiar. Seu aperto de mão é quente e seco. É uma companhia calma e descontrada: por exemplo, é capaz de rir, mas não consegue chorar, porque não tem lágrimas. A história mais despidorada não o fará corar, e a pior das circunstâncias não o fará empalidecer. Seu colarinho e suas meias estão sempre limpos e com odor adocicado. Veste cinta, e quando encontrado na rua, pode estar um tanto inquieto (a cinta comprime o reservatório vascular visceral, e sua inquietude está relacionada com a manutenção do retorno venoso das pernas). Não gosta de falar muito, a não ser que tenha algo para umedecer a boca e a garganta secas. É hipermétrope e fica facilmente cego diante de uma luz brilhante. A vermelhidão de seus olhos pode sugerir hábitos irregulares, e, de fato, sua cabeça é um tanto fraca. Porém, sempre se comporta como um cavalheiro e nunca arrota ou soluça. Costuma sentir frio e está sempre bem agasalhado. Mas sua saúde é boa: não tem frieiras, e as doenças da civilização moderna, a hipertensão e a úlcera péptica, não o afetam. É magro, porque tem pouco apetite, nunca sente fome, e seu estômago não ronca. Costuma ter prisão de ventre, por isso consome muita parafina líquida. Quando envelhecer, sofrerá de retenção urinária e impotência, mas não terá frequência, urgência nem estrangúria. Não se sabe ao certo como será seu fim, mas talvez, se não se cuidar, se comer cada vez menos e ficar cada vez mais frio, venha a afundar em um coma hipoglicêmico assintomático e morrerá, como foi proposto para o universo: um tipo de morte por entropia.

(De Paton W D M 1954. The principles of ganglion block. Lectures on the scientific basis of medicine, vol. 2.)

Na prática, o efeito principal é uma queda acentuada da pressão arterial, o que resulta principalmente no bloqueio dos gânglios simpáticos, que causa vasodilatação arteriolar e o bloqueio dos reflexos cardiovasculares. Em particular, a vasoconstrição, que ocorre normalmente quando uma pessoa fica em pé e é necessária para impedir que a pressão venosa central (e portanto o débito cardíaco) caia abruptamente, está reduzida. O ato de ficar em pé, portanto, causa queda súbita da pressão arterial (*hipotensão postural*) que pode causar desmaios. De modo semelhante, a vasodilatação dos vasos da musculatura esquelética que ocorre durante o exercício físico é normalmente acompanhada de vasoconstrição em outros locais (p. ex., na área esplâncnica) produzida pela atividade simpática. Quando essa adaptação não ocorre, a resistência periférica total cai e a pressão arterial também (*hipotensão pós-exercício físico*).

⁵Com base na semelhança estrutural que esses compostos apresentam em relação à ACh, acreditou-se inicialmente que eles atuavam como antagonistas competitivos. Contudo, atualmente sabe-se que agem principalmente bloqueando o canal iônico e não o próprio sítio receptor.

Fármacos que atuam sobre os gânglios autônomos



Estimulantes ganglionares

- Esses compostos englobam a nicotina, o dimetilfenilpiperazínio (DMPP).
- Tanto os gânglios simpáticos quanto os parassimpáticos são estimulados, e por isso os efeitos são complexos e incluem taquicardia e aumento da pressão arterial; efeitos variáveis sobre a motilidade e as secreções gastrintestinais; aumento das secreções brônquica, salivar e sudorípara. Há efeitos resultantes da estimulação de outras estruturas neuronais, que incluem as terminações nervosas sensitivas e noradrenérgicas.
- A estimulação dos gânglios pode ser seguida de bloqueio por despolarização.
- A nicotina também causa efeitos importantes sobre o sistema nervoso central.
- Não apresentam uso terapêutico, com exceção da nicotina, utilizada como auxílio para o abandono do tabagismo.

Bloqueadores ganglionares

- Esses compostos englobam o **hexametônio**, a **trimetafana** e a **tubocurarina** (e também a nicotina; ver anteriormente).
- Bloqueiam todos os gânglios autônomos e entéricos. Principais efeitos: hipotensão e perda dos reflexos cardiovasculares, inibição de secreções, paralisia gastrintestinal, comprometimento da micção.
- São clinicamente obsoletos, com exceção do trimetafano, que é utilizado ocasionalmente para produzir hipotensão controlada durante a anestesia.

Usos clínicos

Por causa dos inúmeros efeitos colaterais que produzem, os fármacos que bloqueiam os gânglios estão obsoletos como agentes hipotensivos, com exceção da **trimetafana**, um fármaco de ação muito curta ocasionalmente usado em infusão intravenosa para produzir uma hipotensão controlada e minimizar o sangramento durante certos tipos de cirurgia. A trimetafana também pode ser empregada para baixar a pressão arterial como procedimento de emergência.

FÁRMACOS BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES

Bowman (1990) fez uma boa revisão da farmacologia da função neuromuscular. Os fármacos capazes de bloquear a transmissão neuromuscular agem ou na região pré-sináptica, inibindo a síntese ou a liberação de ACh, ou na região pós-sináptica, que é o sítio de ação de todos os fármacos clinicamente importantes (com exceção da **toxina botulínica**; ver adiante).

Clinicamente, o bloqueio neuromuscular é utilizado somente como um complemento à anestesia, quando a ventilação artificial está disponível; não é uma intervenção terapêutica. Todos os fármacos utilizados têm ação pós-sináptica, seja (a) bloqueando os receptores de ACh (em alguns casos o canal iônico), ou (b) ativando receptores de ACh e assim causando uma despolarização persistente na placa motora terminal. Exceto pelo **suxametônio** (ver adiante) todos os fármacos com uso clínico são *agentes não despolarizantes*.

AGENTES BLOQUEADORES NÃO DESPOLARIZANTES

Em um experimento que ficou famoso, Claude Bernard mostrou em 1856 que o "curare" causa paralisia por bloqueio da transmissão neuromuscular, e não por abolir a condução nervosa ou a contratilidade muscular. O curare é uma mistura de alcaloides de ocorrência natural encontrados em várias plantas da América do Sul e utilizados como veneno de flechas por índios sul-americanos. O componente mais importante é a **tubocurarina**, que é muito pouco utilizada na medicina clínica, pois foi substituída por fármacos sintéticos com melhores propriedades. Os mais importantes são o **pancurônio**, o **vecurônio** e o **atracúrio** (Tabela 13.7), que diferem principalmente quanto à duração de ação. A **galamina** foi o primeiro sucessor sintético útil da tubocurarina, mas foi substituída por compostos com menos efeitos colaterais. Todas essas substâncias são compostos de amônio quaternário, o que significa que elas são pouco absorvidas e em geral rapidamente eliminadas. Também não atravessam a placenta, característica importante para seu uso em anestesia obstétrica. O emprego da tubocurarina na caça de animais para alimentação foi possível em virtude de esse composto, tendo reduzida absorção oral, permitir que a carne do abate fosse segura para consumo.

Mecanismo de ação

Todos os agentes bloqueadores não despolarizantes atuam como antagonistas competitivos (Cap. 2) dos receptores da ACh situados na placa terminal.

▼ A quantidade de ACh liberada por um impulso nervoso normalmente excede em várias vezes o número de moléculas necessário para desencadear um potencial de ação na fibra muscular. Portanto, é necessário bloquear de 70% a 80% dos receptores para que a transmissão seja de fato interrompida. Em cada fibra muscular, a transmissão é do tipo "tudo ou nada", de modo que diferentes graus de bloqueio correspondem a porcentagens diferentes de fibras musculares não responsivas. Nessa situação, quando a amplitude do ppt em todas as fibras está próxima do limiar (um pouco acima em algumas e um pouco abaixo em outras), pequenas variações na quantidade do transmissor liberado, ou na velocidade com que ele é destruído, terão um grande efeito sobre a porcentagem de fibras que se contraem. Consequentemente, o grau do bloqueio varia de acordo com diversas circunstâncias fisiológicas (p. ex., frequência da estimulação, temperatura e inibição da colinesterase), que normalmente têm um efeito relativamente pequeno sobre a eficiência da transmissão.

Os agentes bloqueadores não despolarizantes também bloqueiam autorreceptores pré-sinápticos facilitadores, inibindo, dessa forma, a liberação da ACh durante a estimulação repetitiva do nervo motor (Prior *et al.*, 1995), resultando no fenômeno da "fadiga tetânica", que é frequentemente usada por anestesiologistas para monitorar a recuperação pós-operatória da transmissão neuromuscular (p. 166).

Efeitos dos fármacos bloqueadores não despolarizantes

Os efeitos dos agentes bloqueadores neuromusculares não despolarizantes são principalmente resultantes da paralisia motora, embora alguns deles também produzam efeitos autônomos clinicamente significativos.

▼ Os primeiros músculos a serem afetados são os músculos extrínsecos do olho (provocando visão dupla) e os pequenos músculos da face, dos membros e da faringe (causando dificuldade para deglutir). Os músculos da respiração são os últimos a serem afetados e os primeiros a se recuperarem. Um experimento realizado em 1947, no qual um heroico voluntário foi completamente curarizado sob ventilação artificial, estabeleceu essa sequência ordenada da paralisia e mostrou que a consciência e a percepção da dor permaneceram totalmente normais, mesmo quando a paralisia era completa.⁶

⁶Uma grande preocupação dos anestesiologistas é o risco de os pacientes acordarem paralisados durante a cirurgia.

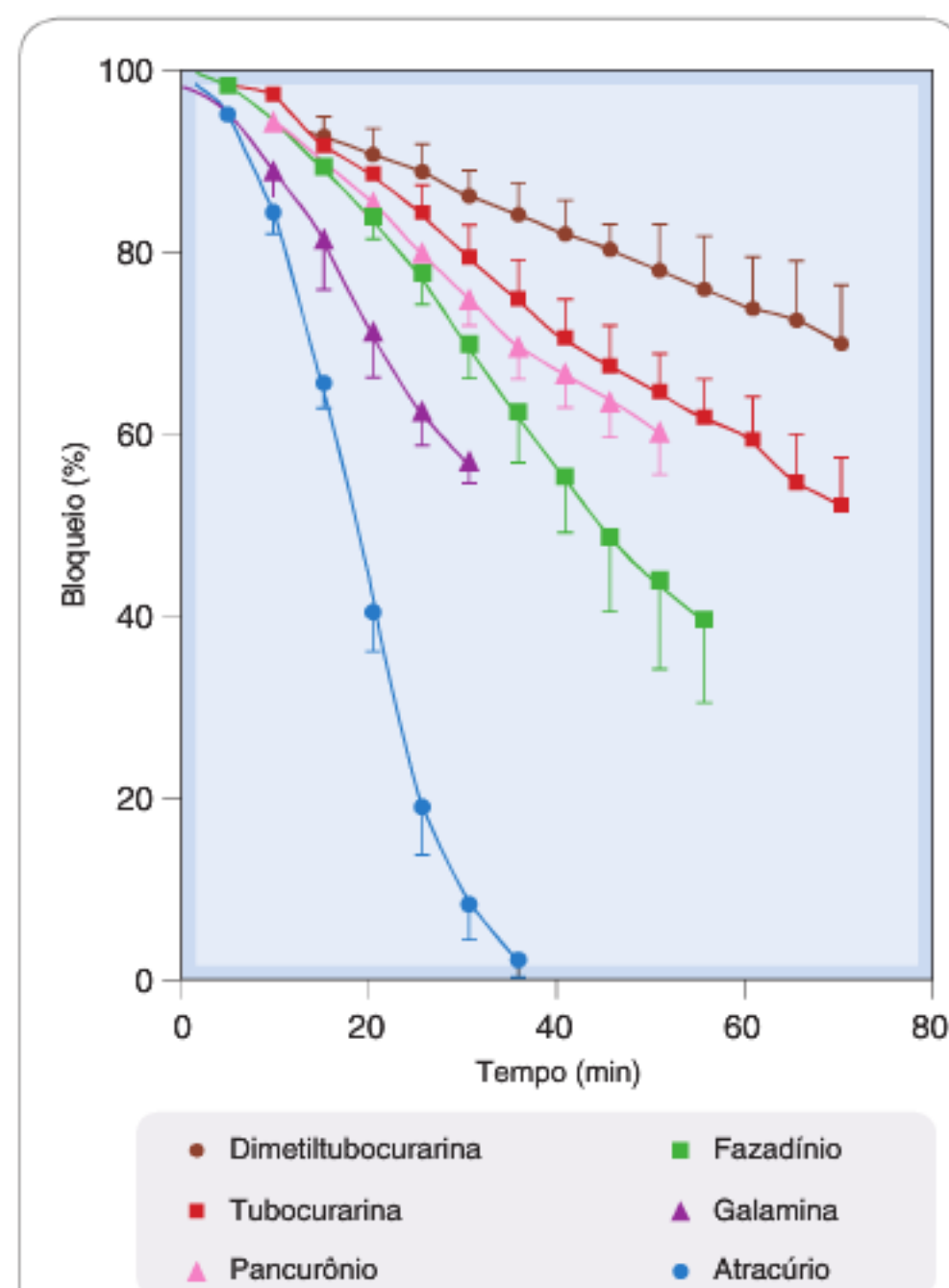


Fig. 13.6 Velocidade de recuperação de vários fármacos bloqueadores neuromusculares não despolarizantes em seres humanos. Os fármacos foram

administrados por via intravenosa a pacientes prestes a entrar em cirurgia. As doses foram exatamente suficientes para provocar um bloqueio de 100% da tensão tetânica do músculo adutor do polegar estimulado de modo indireto. A recuperação da tensão foi então acompanhada em função do tempo. (De Payne J P, Hughes R 1981 Br J Anaesth 53: 45.)

Efeitos adversos

O principal efeito colateral da tubocurarina é a queda da pressão arterial, resultante sobretudo do (a) bloqueio ganglionar e (b) a liberação de histamina dos mastócitos (Cap. 17), que também pode provocar broncoespasmo em indivíduos sensíveis. A liberação de histamina não está associada aos receptores nicotínicos, mas também ocorre com o **atracúrio** e o **mivacúrio** (bem como com alguns fármacos não relacionados com os bloqueadores não despolarizantes, como a morfina; Cap. 41). Os demais fármacos bloqueadores não despolarizantes não apresentam esses efeitos colaterais e, consequentemente, causam menos hipotensão. O **pancurônio** (e também a **galamina**, atualmente obsoleta) bloqueiam os receptores muscarínicos, particularmente no coração, o que acarreta taquicardia.

Aspectos farmacocinéticos

Os agentes bloqueadores neuromusculares são utilizados principalmente em anestesia para produzir relaxamento muscular. São administrados por via intravenosa e apresentam diferenças com relação à velocidade de início da ação e de recuperação (Fig. 13.6 e Tabela 13.7).

A maioria dos agentes bloqueadores não despolarizantes é metabolizada pelo fígado ou eliminada de forma inalterada pela urina, com exceção do **atracúrio**, que sofre hidrólise espontânea no plasma, e do **mivacúrio**, que, assim como o **suxametônio** (ver adiante), é hidrolisado pela colinesterase do plasma. A duração da ação varia de 15 minutos a 1-2 horas

Tabela 13.7 Características dos fármacos bloqueadores neuromusculares^a

Fármaco	Velocidade de início	Duração da ação	Principais efeitos colaterais	Observações
Tubocurarina	Lenta (> 5 min)	Longa (1-2 h)	Hipotensão (bloqueio ganglionar + liberação de histamina) Broncoconstrição (liberação de histamina)	Alcaloide vegetal. Atualmente, seu uso é raro O alcurônio é um derivado semissintético com propriedades similares, mas com menos efeitos colaterais
Pancurônio	Intermediária (2-3 min)	Longa	Taquicardia modesta Sem hipotensão	Primeiro composto com base esteroide Melhor perfil de efeitos colaterais que a tubocurarina Amplamente utilizado O pipercurônio é similar
Vecurônio	Intermediária	Intermediária (30-40 min)	Poucos efeitos colaterais	Amplamente utilizado Eventualmente causa paralisia prolongada, provavelmente graças a um metabólito ativo O rocurônio é similar, com início mais rápido
Atracúrio	Intermediária	Intermediária (< 30 min)	Hipotensão transitória (liberação de histamina)	Mecanismo de eliminação incomum (degradação química não enzimática espontânea no plasma); degradação retardada pela acidose Amplamente utilizado O doxacúrio é quimicamente similar, mas estável no plasma, o que lhe dá uma duração de ação prolongada O cisatracúrio é o isômero puro constituinte do atracúrio. É similar, mas provoca menor liberação de histamina
Mivacúrio	Rápida (~2 min)	Curta (~15 min)	Hipotensão transitória (liberação de histamina)	Fármaco novo, quimicamente similar ao atracúrio, mas inativado rapidamente pela colinesterase plasmática (por isso, tem ação mais prolongada em pacientes com doença hepática ou deficiência genética de colinesterase) (p. 166)
Suxametônio	Rápida	Curta (~10 min)	Bradycardia (efeito agonista muscarínico) Arritmias cardíacas (aumento da concentração de K ⁺ do plasma — evitar em pacientes com queimaduras ou traumatismos graves) Aumento da pressão intraocular (efeito agonista nicotínico sobre os músculos extraoculares) Dor muscular no pós-operatório	Atua despolarizando a placa terminal (efeito agonista nicotínico) — o único fármaco desse tipo ainda em uso A paralisia é precedida de fasciculações musculares transitórias Duração da ação curta por causa da hidrólise pela colinesterase plasmática (ação prolongada em pacientes com doença hepática ou deficiência genética de colinesterase plasmática) Utilizado em procedimentos curtos (p. ex., intubação traqueal, eletroconvulsoterapia) O rocurônio tem início e recuperação similares e menos efeitos indesejáveis

^aVer as estruturas químicas em Hardman J G, Limbird L E, Gilman A G, Goodman-Gilman A et al. 2001 Goodman and Gilman's pharmacological basis of therapeutics, 10th edn. McGraw-Hill, New York.

(Tabela 13.7) e, após esse período de tempo, o paciente recupera força suficiente para tossir e respirar de modo adequado. A via de eliminação é importante, pois muitos pacientes que se submetem a uma anestesia apresentam algum comprometimento da função renal ou hepática, que, dependendo do fármaco utilizado, pode intensificar ou prolongar a paralisia de modo significativo.

O atracúrio foi desenvolvido para ser quimicamente instável em pH fisiológico (dividindo-se em dois fragmentos inativos por clivagem em um dos átomos de nitrogênio

quaternário), apesar de permanecer estável indefinidamente quando armazenado em pH ácido. A duração de sua ação é curta, não sendo afetada pela função renal ou hepática. Entretanto, como sua degradação depende muito do pH, sua ação torna-se consideravelmente mais curta durante a alcalose respiratória causada por hiperventilação.

Para reduzir o risco de complicações é imperioso que a recuperação pós-operatória da força muscular seja rápida. Para reverter a ação de fármacos não despolarizantes no pós-operatório, em geral emprega-se o inibidor de colinesterases

neostigmina (p. 169), sendo necessária a administração conjunta de atropina para prevenir efeitos parassimpatomiméticos indesejáveis. Uma abordagem alternativa atualmente em desenvolvimento (Nicholson *et al.*, 2007) é a utilização de uma ciclodextrina sintética, **sugamadex**, uma macromolécula que se liga seletivamente a fármacos bloqueadores neuromusculares esteroidais como o **pancurônio**, formando um complexo inativo no plasma. O complexo é eliminado inalterado na urina. Sugere-se que o sugamadex produza uma reversão do bloqueio mais rápida e com menos efeitos adversos do que a neostigmina.

AGENTES BLOQUEADORES DESPOLARIZANTES

▼ Esta classe de fármacos bloqueadores neuromusculares foi descoberta por Paton e Zaimis em seu estudo sobre os efeitos de compostos com dois grupos de amônio bisquaternário simétricos. Foi constatado que um deles, o decametônio, causa paralisia sem atividade bloqueadora ganglionar apreciável. Sua ação mostrou várias características diferentes daquelas dos fármacos bloqueadores competitivos, como a tubocurarina. Em particular, verificou-se que essa substância produzia contrações espasmódicas transitórias (fasciculação) da musculatura esquelética antes de provocar o bloqueio e, quando injetada em pintinhos, causava um poderoso espasmo extensor,⁷ enquanto a tubocurarina produzia apenas uma paralisia flácida. Em 1951, Burns e Paton mostraram que o decametônio atua como um agonista, causando uma despolarização mantida na região da placa terminal da fibra muscular, que levava à perda da excitabilidade elétrica (p. 156), e cunharam o termo bloqueio por despolarização. A fasciculação ocorre porque a despolarização da placa terminal causa inicialmente uma descarga de potenciais de ação na fibra muscular. Essa descarga declina após alguns segundos, à medida que a excitabilidade elétrica da região da placa terminal da fibra é perdida. O próprio decametônio foi utilizado clinicamente, mas apresenta a desvantagem de ter uma ação muito prolongada.

O suxametônio (Tabela 13.7) — o único fármaco despolarizante atualmente em uso — possui estrutura muito semelhante às estruturas do decametônio e da ACh (consistindo em duas moléculas de ACh ligadas pelos seus grupos acetil) e atua de forma semelhante, porém sua ação é mais breve, porque é rapidamente hidrolisado pela colinesterase do plasma. Quando administrado por via intravenosa, no entanto, sua ação despolarizante dura o tempo suficiente para fazer com que a região de placa motora de fibras musculares se torne inexcitável. A ACh, por outro lado, quando liberada do nervo, atinge a placa terminal em surtos muito breves e é rapidamente hidrolisada *in situ*, de modo que nunca causa uma despolarização suficientemente prolongada tal que resulte em bloqueio. Quando a colinesterase é inibida, contudo (p. 171), a concentração da ACh circulante pode atingir um nível suficiente para provocar bloqueio por despolarização.

Comparação entre bloqueadores não despolarizantes e despolarizantes

▼ Há várias diferenças no padrão do bloqueio neuromuscular produzido pelos mecanismos despolarizante e não despolarizante:

- Os fármacos anticolinesterásicos são muito eficazes em suplantam a ação bloqueadora dos agentes competitivos. Isso ocorre porque a ACh liberada, protegida da hidrólise, é capaz de se difundir ainda mais no interior da fenda sináptica e, consequentemente, ter acesso a uma área maior da membrana pós-sináptica do que normalmente teria. Por isso, as chances de uma molécula de ACh encontrar um receptor desocupado antes de ser hidrolisada são maiores. Esse efeito difusional parece ser mais importante do que uma interação verdadeiramente com-

petitiva, já que é improvável que uma dissociação significativa do antagonista possa ocorrer dentro do curto período de tempo em que a ACh está presente. Em contrapartida, o bloqueio por despolarização não é afetado, ou até mesmo aumentado, pelos fármacos anticolinesterásicos.

- As fasciculações observadas com o suxametônio (Tabela 13.7) como um prelúdio à paralisia não ocorrem com os fármacos competitivos. Parece haver correlação entre o grau de fasciculação e a intensidade da dor muscular no pós-operatório que é frequentemente produzida pelo suxametônio.
- Os bloqueadores não despolarizantes aumentam a *fadiga tetânica* (termo utilizado para descrever a incapacidade de manter a tensão muscular durante um curto período de tempo de estimulação nervosa em uma frequência alta o bastante para produzir contração tetânica), o que não ocorre com o músculo normal. Isso se deve principalmente ao bloqueio dos receptores nicotínicos pré-sinápticos, que normalmente agem prolongando a liberação do transmissor durante uma contração tetânica, e não ocorre com o bloqueio por despolarização.

Efeitos adversos e situações de risco decorrentes do uso de suxametônio

O suxametônio apresenta alguns efeitos adversos que, em alguns casos, chegam a ser perigosos (Tabela 13.7), porém permanece em uso devido à rápida recuperação que se segue à sua retirada — significativamente mais rápida do que a recuperação quando são utilizados agentes não despolarizantes.

Bradycardia. Pode ser evitada pelo uso de atropina e é resultante de ação muscarínica direta.

Liberação de potássio. O aumento da permeabilidade das placas terminais motoras a cátions faz com que o músculo perca K^+ e, como consequência, ocorra uma pequena elevação na concentração plasmática de K^+ . Para indivíduos normais, esse fato não é importante, mas sim para vítimas de traumatismos, especialmente queimaduras ou lesões que causam desnervação muscular (Fig. 13.7). Isso ocorre porque a desnervação leva a uma proliferação dos receptores da ACh até regiões da fibra muscular distantes das placas terminais (Cap. 12), de modo que uma área muito maior da membrana torna-se sensível ao suxametônio. A hipercalemia resultante pode ser suficiente para causar arritmia ventricular ou mesmo parada cardíaca.

Aumento da pressão intraocular. É resultante da contração dos músculos extraoculares que aplicam pressão sobre o globo ocular. É particularmente importante evitar esse aumento da pressão quando houver alguma lesão no globo ocular.

Paralisia prolongada. A ação do suxametônio administrado por via intravenosa normalmente dura menos de 5 minutos, pois o fármaco é hidrolisado pela colinesterase plasmática. Sua ação é prolongada por vários fatores que reduzem a atividade dessa enzima:

- Variantes genéticas, nas quais a colinesterase plasmática é anômala (Cap. 11). Uma deficiência grave o bastante para aumentar a duração da ação para 2 horas ou mais ocorre apenas em cerca de um em 3.500 indivíduos. Muito raramente, a enzima está completamente ausente, e a paralisia persiste por muitas horas. Em clínica são utilizados testes bioquímicos da atividade enzimática no plasma e sua sensibilidade a inibidores para identificar pacientes que possam entrar em apneia prolongada após utilização de suxametônio; a genotipagem também é possível.
- Fármacos anticolinesterásicos. O uso de organofosforados para tratamento de glaucoma (Tabela 13.4) pode inibir a colinesterase plasmática e prolongar a ação do suxametônio. Os substratos que competem com a colinesterase plasmática (p. ex., **procaína** e **propanidida**) também podem apresentar esse efeito.
- Recém-nascidos e pacientes com doença hepática podem apresentar colinesterase plasmática com baixa atividade e exibir paralisia prolongada mediante o uso de suxametônio.

⁷As aves (e sapos) possuem um tipo especial de músculo esquelético, raro nos mamíferos, que apresenta muitas placas terminais espalhadas pela superfície de cada fibra muscular. Um fármaco que provoque despolarização da placa terminal produz uma despolarização disseminada nesses músculos, o que leva a uma contração mantida. No músculo esquelético normal, com apenas uma placa terminal por fibra, a despolarização da placa terminal é localizada demais para causar por si uma contração.

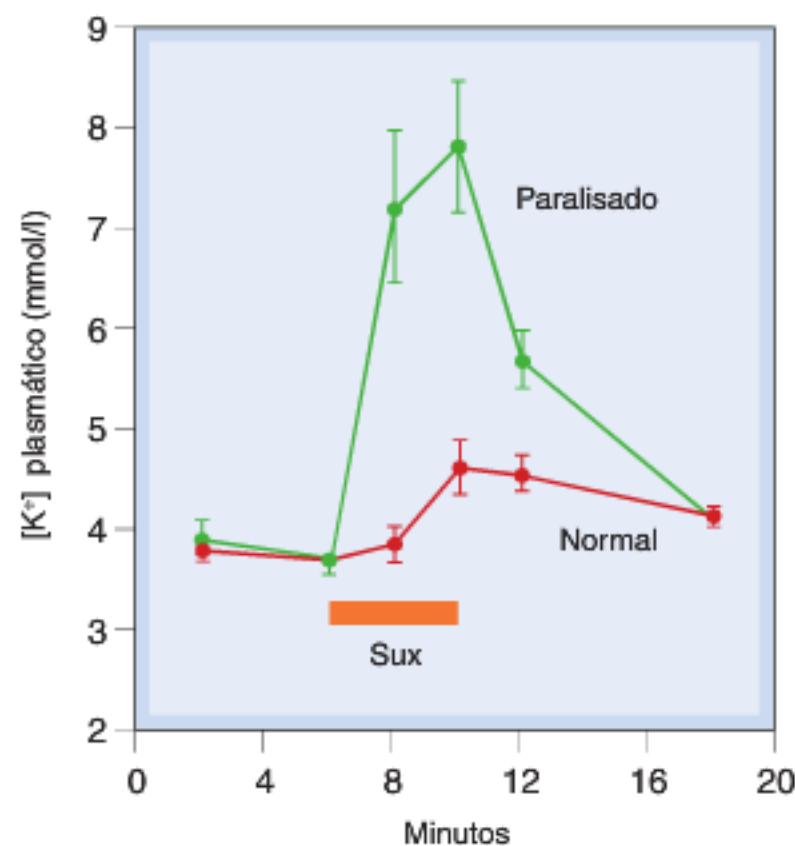


Fig. 13.7 Efeito do suxametônio (Sux) sobre a concentração plasmática de potássio em seres humanos. O sangue foi coletado das veias de drenagem dos membros paralisados e não paralisados de sete pacientes com lesões traumáticas que se submeteram a cirurgia. As lesões tinham resultado em degeneração de nervos motores e, consequentemente, em supersensibilidade por desnervação dos músculos afetados. (De Tobey R E et al. 1972 *Anaesthesiology* 37: 322.)

Hipertermia maligna. Trata-se de uma condição hereditária rara, resultante de uma mutação do canal para liberação de Ca^{2+} do retículo endoplasmático (o receptor para rianodina, Cap. 4), que produz espasmo muscular intenso e elevação surpreendente da temperatura corporal quando certos fármacos são administrados (Cap. 11). Os fármacos mais comumente implicados são o suxametônio e o halotano (Cap. 40), embora essa condição também possa ser precipitada por muitas outras substâncias. A hipertermia maligna está associada a uma mortalidade muito elevada (cerca de 65%) e é tratada com a administração de dantroleno, um fármaco que inibe a contração muscular ao impedir a liberação de Ca^{2+} do retículo endoplasmático.

FÁRMACOS QUE AGEM EM NÍVEL PRÉ-SINÁPTICO

FÁRMACOS QUE INIBEM A SÍNTESE DE ACETILCOLINA

As etapas da síntese da ACh nas terminações nervosas pré-sinápticas são mostradas na Figura 13.2. A etapa limitante da velocidade de síntese parece ser o transporte da colina para dentro da terminação nervosa. O hemicolinio bloqueia esse transporte e, consequentemente, inibe a síntese da ACh. Ele é útil como ferramenta experimental, mas não possui aplicação clínica. Seu efeito bloqueador sobre a transmissão ocorre lentamente, à medida que as reservas de ACh se esgotam. O vesamicol, que age bloqueando o transporte da ACh para dentro das vesículas sinápticas, tem efeito semelhante.

FÁRMACOS QUE INIBEM A LIBERAÇÃO DE ACETILCOLINA

A liberação de acetilcolina por um impulso nervoso envolve a entrada de Ca^{2+} na terminação nervosa; a elevação da $[\text{Ca}^{2+}]_i$ estimula a exocitose e aumenta a velocidade de liberação quantal (Fig. 13.2). Os agentes que inibem a entrada de Ca^{2+} incluem o Mg^{2+} e vários antibióticos aminoglicosídeos (p. ex., a estreptomicina e a neomicina; Cap. 50), que ocasionalmente

Fármacos bloqueadores neuromusculares



- Substâncias que bloqueiam a captação de colina: por exemplo, o hemicolinio (não utilizado clinicamente).
- Substâncias que bloqueiam a liberação de acetilcolina: antibióticos aminoglicosídeos, toxina botulínica.
- Os fármacos utilizados para provocar paralisia durante a anestesia são apresentados a seguir:
 - agentes bloqueadores neuromusculares não despolarizantes: tubocurarina, pancurônio, atracúrio, vecurônio, mivacúrio. Essas substâncias atuam como antagonistas competitivos nos receptores nicotínicos da acetilcolina e diferem principalmente com relação à duração da ação.
 - agentes bloqueadores neuromusculares despolarizantes: suxametônio.
- Características importantes dos fármacos bloqueadores não despolarizantes e despolarizantes:
 - o bloqueio não despolarizante é revertido por fármacos anticolinesterásicos, ao passo que o bloqueio despolarizante não o é.
 - fármacos esteroidais ("curônio") são revertidos pelo sugamadex.
 - o bloqueio despolarizante produz fasciculações iniciais e, frequentemente, dores musculares no pós-operatório.
 - o suxametônio é hidrolisado pela colinesterase plasmática e normalmente tem uma ação muito curta, porém pode causar paralisia de longa duração em um pequeno grupo de indivíduos com deficiência congênita de colinesterase.
- Principais efeitos colaterais: a tubocurarina causa bloqueio ganglionar, liberação de histamina e, consequentemente, hipotensão e broncoconstrição; os fármacos bloqueadores não despolarizantes mais modernos apresentam menos efeitos colaterais; o suxametônio pode causar bradicardia, arritmias cardíacas em decorrência da liberação de K^+ (especialmente em pacientes com queimaduras ou lesões traumáticas), aumento da pressão intraocular e hipertermia maligna (rara).

produzem paralisia muscular como efeito colateral indesejado quando utilizados na clínica.

Duas neurotoxinas potentes, a toxina botulínica e a β -bungarotoxina, atuam especificamente inibindo a liberação de ACh. A toxina botulínica é uma proteína produzida pelo bacilo anaeróbico *Clostridium botulinum*, um microrganismo capaz de se multiplicar nos alimentos em conserva e causar botulismo, um tipo extremamente grave de intoxicação alimentar.⁸

▼ A potência da toxina botulínica é extraordinária, sendo a dose letal mínima para um camundongo inferior a 10^{-12} g — o que equivale a apenas uns poucos milhões de moléculas. Ela pertence a um grupo de exotoxinas bacterianas potentes que inclui as toxinas tetânica e diftérica. Essas toxinas possuem duas subunidades, uma das quais se liga a um receptor de membrana e é responsável pela especificidade celular. Por meio desse mecanismo, a toxina penetra na célula, onde a outra subunidade produz o efeito tóxico (Montecucco & Schiavo, 1995). A

⁸Entre os mais espetaculares surtos de envenenamento botulínico está o incidente em Loch Maree na Escócia em 1922, quando oito membros de uma pescaria morreram após consumir patê de pato no almoço. Seus serviçais, que certamente consumiram produtos mais baratos, sobreviveram. O dono da pousada suicidou-se.

toxina botulínica contém vários componentes (A-G), que consistem em peptidases que clivam proteínas específicas envolvidas na exocitose (*sinaptobrevinas*, *sintaxinas* etc.; Cap. 4), produzindo, desse modo, um bloqueio de longa duração da função sináptica. Cada componente da toxina inativa uma proteína funcional diferente — um ataque notavelmente bem coordenado por uma simples bactéria contra um componente vital da fisiologia dos mamíferos.

O envenenamento botulínico ("botulismo") causa paralisia parassimpática e motora progressiva, com boca seca, visão turva e dificuldade para deglutir, seguidas de progressiva paralisia respiratória. O tratamento com a antitoxina somente é eficaz quando administrado antes do aparecimento dos sintomas, visto que, após a toxina ligar-se aos receptores, sua ação não pode mais ser revertida. A mortalidade é elevada, e a recuperação leva várias semanas. Os anticolinesterásicos e os fármacos que aumentam a liberação do transmissor (p. 172) são ineficazes para a restauração da transmissão. A **toxina botulínica**, administrada por injeção local, possui inúmeros usos clínicos, incluindo:

- *blefaroespasma* (espasmo persistente e incapacitante da pálpebra)
- *espasticidade* (aumento excessivo do tônus muscular, geralmente associado a lesões congênitas)
- *incontinência urinária* associada ao excesso de atividade da bexiga (administrada por injeção intravesical)
- *estrabismo* (administrada por injeção nos músculos extraoculares)
- *sialorreia* (secreção salivar excessiva).

As injeções precisam ser repetidas a cada poucos meses. A toxina botulínica é antigênica, e pode perder a eficácia devido à sua imunogenicidade. Existe risco de paralisia muscular geral caso a toxina se espalhe para além da região da injeção.

O **Botox®**, apesar de ser uma arma biológica em potencial, é conhecido no mundo estético como removedor de rugas — com estranhos reflexos no mundo moderno. Ele remove as linhas de expressão através da paralisação dos músculos superficiais que enrugam a pele.

▼ A β -bungarotoxina é uma proteína presente no veneno de várias serpentes da família das najas e tem ação semelhante à da toxina botulínica, embora seu componente ativo seja uma fosfolipase, e não uma peptidase. Esses venenos contêm também α -bungarotoxina (p. 23), que bloqueia os receptores pós-sinápticos da ACh, de modo que, como se vê, esses animais cobrem todas as possibilidades no sentido de causar paralisia de suas vítimas.

FÁRMACOS QUE INTENSIFICAM A TRANSMISSÃO COLINÉRGICA

Os fármacos que intensificam a transmissão colinérgica atuam inibindo a colinesterase (o grupo principal) ou aumentando a liberação de ACh. Neste capítulo, enfocaremos as ações periféricas dessas substâncias; os fármacos que afetam a transmissão colinérgica do SNC, utilizados no tratamento da demência senil, são discutidos no Capítulo 39.

DISTRIBUIÇÃO E FUNÇÃO DA COLINESTERASE

Há dois tipos distintos de colinesterase, a *acetilcolinesterase* (AChE) e a *butirilcolinesterase* (BuChE), que possuem estruturas moleculares muito semelhantes, mas que diferem com relação à distribuição, à especificidade por substrato e às funções (Chatonnet & Lockridge, 1989). Ambas são formadas por subunidades globulares catalíticas, que constituem as formas solúveis encontradas no plasma (BuChE) e no líquido cefalorraquidiano (AChE). Em outros locais, as unidades catalíticas encontram-se ligadas a proteínas acessórias, que se ligam, como um grupo de balões, à membrana basal (na junção neuromuscular) ou à membrana neuronal nas sinapses neuronais colinérgicas (e também, estranhamente, à membrana dos eritrócitos, onde a função dessa enzima é desconhecida).

Nas sinapses colinérgicas, a AChE ligada age hidrolisando o transmissor liberado e encerra sua ação rapidamente. A AChE solúvel também está presente nas terminações nervosas colinérgicas, onde parece ter um papel na regulação da concentração de ACh livre, e de onde pode ser secretada; a função da enzima secretada ainda não está clara. A AChE é bastante específica para a ACh e para ésteres muito semelhantes a ela, como a metacolina. Certos neuropeptídeos, como a substância P (Cap. 19), são inativados pela AChE, porém não se sabe se essa ação tem alguma importância fisiológica. Em geral, há uma fraca correspondência entre a distribuição das sinapses colinérgicas e a da AChE tanto no cérebro quanto na periferia, e é muito provável que a AChE desempenhe outras funções sinápticas, além de neutralizar a ACh, embora os detalhes permaneçam obscuros (ver revisão de Silman & Sussman, 2005; Zimmerman & Soreq, 2006).

A butirilcolinesterase (BuChE, ou pseudocolinesterase) apresenta uma ampla distribuição, sendo encontrada em tecidos como fígado, pele, cérebro e musculatura lisa gastrointestinal, bem como no plasma, na sua forma solúvel. Não está particularmente associada às sinapses colinérgicas, e sua função fisiológica é incerta. Apresenta maior especificidade de substrato que a AChE. O substrato sintético butirilcolina é hidrolisado mais rapidamente do que a ACh, e o mesmo ocorre com outros ésteres, como a **procaína**, o **suxametônio** e a **propanidida** (um agente anestésico de ação curta; Cap. 40). A enzima plasmática tem papel importante na inativação dos fármacos citados. Existem variantes genéticas raras da BuChE que implicam redução significativa da atividade (ver anteriormente e o Cap. 11), as quais são parcialmente responsáveis pelas variações observadas na duração da ação desses fármacos. A duração muito curta da ação da ACh administrada por via intravenosa (Fig. 13.1) é consequência de sua rápida hidrólise no plasma. Normalmente, a AChE e a BuChE mantêm a ACh do plasma em níveis abaixo do limite de detecção, e por essa razão a ACh (diferentemente da norepinefrina) é estritamente um neurotransmissor, e não um hormônio.

Tanto a AChE quanto a BuChE pertencem à classe das serina hidrolases, que engloba muitas proteases, entre as quais a tripsina. O sítio ativo da AChE compreende duas regiões distintas (Fig. 13.8): um *sítio aniônico* (resíduo de glutamato), que se liga à porção básica (colina) da ACh; e um *sítio esterásico* (*catalítico*) (histidina + serina). Como ocorre com outras serina hidrolases, o grupo ácido (acetil) do substrato é transferido para o grupo hidroxila da serina, e essa transferência produz (transitoriamente) uma molécula de enzima acetilada e uma molécula de colina livre. A hidrólise espontânea do grupo acetil da serina ocorre rapidamente, e o número global de moléculas recicladas (o *turnover*) de AChE é extremamente alto (mais de 10.000 moléculas de ACh hidrolisadas por segundo por um único sítio ativo).

FÁRMACOS QUE INIBEM A COLINESTERASE

Os agentes anticolinesterásicos de ação periférica, resumidos na Tabela 13.8, podem ser divididos em três grupos principais de acordo com a natureza de sua interação com o sítio ativo, que determina a duração de sua ação. A maioria deles inibe a AChE e a BuChE de modo aproximadamente igual. Os anticolinesterásicos de ação central, desenvolvidos para o tratamento da demência, são discutidos no Capítulo 39.

Anticolinesterásicos de ação curta

O único fármaco importante desse tipo é o **edrofônio**, um composto de amônio quaternário que se liga apenas ao sítio aniônico da enzima. A ligação iônica formada é facilmente reversível, e a ação do fármaco é muito breve. É utilizado principalmente com finalidades diagnósticas, visto que a melhora da força muscular observada com o uso de um anticolinesterásico é característica da *miastenia gravis* (p. 171), mas não ocorre quando a fraqueza muscular é resultante de outras causas.

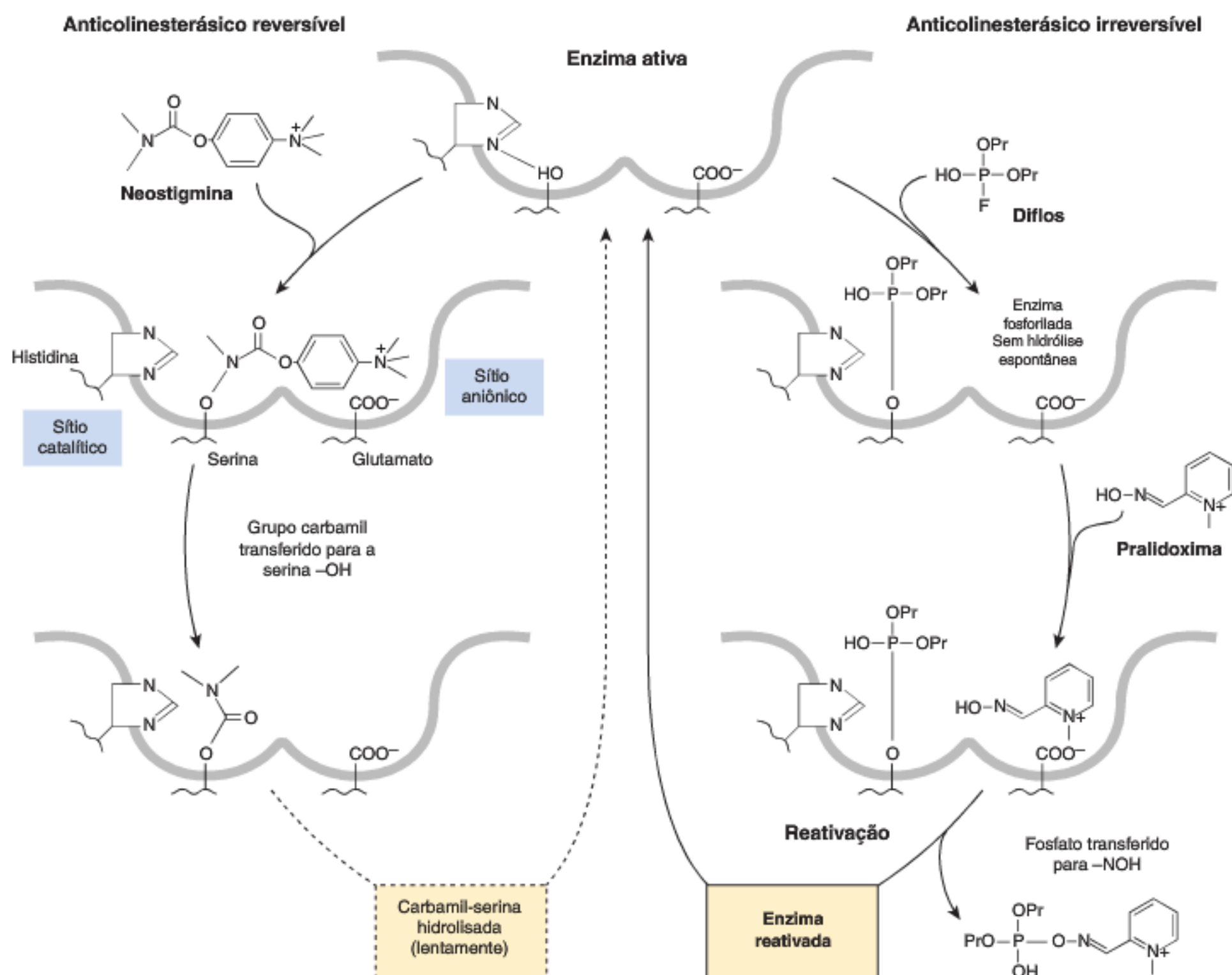


Fig. 13.8 Ação dos fármacos anticolinesterásicos. Anticolinesterásico reversível (neostigmina): a recuperação da atividade por meio da hidrólise da enzima carbamilada requer vários minutos. Anticolinesterásico irreversível (diflos): a pralidoxima promove a reativação da enzima fosforilada. A representação do sítio ativo é puramente esquemática, não representando a estrutura real da molécula.

Anticolinesterásicos de duração intermediária

Estes englobam a **neostigmina** (prostigmina) e a **piridostigmina**, que são compostos de amônio quaternário de importância clínica, e a **fisostigmina** (eserina), uma amina terciária, que ocorre naturalmente na fava-de-calabar.⁹

Todos esses fármacos são carbamoil-ésteres, em vez de acetil-ésteres, e possuem grupos básicos que se ligam ao sítio aniônico. A transferência do grupo carbamila para o grupo hidroxila da serina do sítio esterásico ocorre da mesma forma que com a ACh, porém a enzima carbamilada sofre hidrólise muito mais lentamente (Fig. 13.8), levando minutos em vez de microssegundos. Os fármacos anticolinesterásicos são, portanto, hidrolisados, mas a uma velocidade insignificante quando comparados com a ACh, e a recuperação lenta da

enzima carbamilada indica que a ação desses fármacos é bastante prolongada.

Anticolinesterásicos irreversíveis

Os anticolinesterásicos irreversíveis (Tabela 13.8) são compostos de fósforo pentavalente que contêm um grupo lábil, como o fluoreto (no **diflos**), ou um grupo orgânico (no **paration** e no **ecotiopato**). Esse grupo é liberado, deixando fosforilado o grupo hidroxila da serina da enzima (Fig. 13.8). A maior parte desses compostos organofosforados — e há muitos deles — foi desenvolvida para ser utilizada como arma química, na forma de gases tóxicos, e como pesticida, mas também para uso clínico; eles interagem apenas com o sítio esterásico da enzima e não apresentam um grupo catiônico. O **ecotiopato** é uma exceção, uma vez que possui um grupo com nitrogênio quaternário que também se liga ao sítio aniônico.

A enzima fosforilada inativa é geralmente muito estável. Com fármacos como o diflos, não ocorre uma hidrólise apreciável, e a recuperação da atividade enzimática depende de síntese de novas moléculas da enzima, um processo que pode levar semanas. Com outros fármacos, como o ecotiopato,

⁹Também conhecida como eserê ou fava-de-ordálio. Na Idade Média, os extratos dessas favas eram utilizados para determinar a culpa ou inocência de um indivíduo acusado de crime ou heresia. A morte do indivíduo indicava que ele era culpado.

Tabela 13.8 Fármacos anticolinesterásicos

Fármaco	Estrutura	Duração da ação	Principal sítio de ação	Observações
Edrofônio		Curta	JNM	Utilizado principalmente no diagnóstico da miastenia <i>gravis</i> Ação por demais curta para ter uso terapêutico
Neostigmina		Média	JNM	Utilizada por via intravenosa para reverter o bloqueio neuromuscular competitivo Utilizada por via oral no tratamento da miastenia <i>gravis</i> Efeitos colaterais viscerais
Fisostigmina		Média	P	Utilizada em forma de colírio no tratamento do glaucoma
Piridostigmina		Média	JNM	Utilizada por via oral no tratamento da miastenia <i>gravis</i> Mais bem absorvida do que a neostigmina e tem duração de ação mais prolongada
Diflos		Longa	P	Organofosforado altamente tóxico, com ação muito prolongada Tem sido utilizado em forma de colírio em casos de glaucoma
Ecotiopato		Longa	P	Utilizado em forma de colírio no tratamento do glaucoma Ação prolongada; pode causar efeitos sistêmicos
Paration		Longa	—	Convertido em metabólito ativo pela substituição do enxofre por oxigênio Utilizado como inseticida, mas com frequência causa envenenamento em seres humanos

JNM, junção neuromuscular; P, junção pós-ganglionar parassimpática.

Outros fármacos anticolinesterásicos desenvolvidos para o tratamento de demência são descritos no Capítulo 39.

ocorre uma lenta hidrólise no decorrer de alguns dias, de modo que sua ação não é estritamente irreversível. O diflos e o paration são substâncias apolares voláteis com alta lipossolubilidade, rapidamente absorvidas através das membranas mucosas e até mesmo através da pele íntegra e da cutícula dos insetos; o uso desses agentes como arma química (gases tóxicos) ou como inseticidas baseia-se nessa propriedade. A ausência de um grupo quaternário que confira especificidade indica que a maioria desses fármacos bloqueia outras serina hidrolases (p. ex., tripsina e trombina), embora seus efeitos farmacológicos decorram principalmente da inibição da colinesterase.

Efeitos dos fármacos anticolinesterásicos

Os inibidores da colinesterase afetam tanto as sinapses colinérgicas periféricas quanto as centrais.

Além disso, alguns compostos organofosforados são capazes de produzir uma forma grave de neurotoxicidade.

Efeitos sobre as sinapses colinérgicas autonômicas. Esses efeitos refletem principalmente o aumento da atividade da ACh nas sinapses pós-ganglionares parassimpáticas (*i. e.*, aumento das secreções das glândulas salivares, lacrimais, brônquicas e gastrintestinais; aumento da atividade peristáltica; broncoconstrição; bradicardia e hipotensão; constrição pupilar; fixação da acomodação da visão para perto; queda da pressão intraocular). Doses grandes são capazes de estimular, e posteriormente bloquear, os gânglios autônomos, produzindo efeitos autônomos complexos. O bloqueio, quando ocorre, consiste em um bloqueio por despolarização e está

associado ao acúmulo de ACh no plasma e nos líquidos orgânicos. A neostigmina e a piridostigmina tendem a afetar mais a transmissão neuromuscular que o sistema autônomo, ao passo que a fisostigmina e os organofosforados mostram padrão oposto. O motivo não está claro, mas o uso terapêutico tira proveito dessa seletividade parcial.

A intoxicação aguda por anticolinesterásicos (p. ex., pelo contato com inseticidas ou com gases tóxicos utilizados em armas químicas) causa bradicardia grave, hipotensão e dificuldade para respirar. Quando ocorre também bloqueio neuromuscular despolarizante e efeitos centrais (ver adiante), o resultado pode ser fatal.

Efeitos sobre a junção neuromuscular. Os agentes anticolinesterásicos aumentam a força da contração de um músculo estimulado por meio de seu nervo motor, graças à descarga repetitiva na fibra muscular associada a um prolongamento do ppt. Normalmente, a ACh é hidrolisada tão rapidamente que cada estímulo dá início a apenas um potencial de ação na fibra muscular. Contudo, quando a AChE está inibida, surge uma curta série de potenciais de ação na fibra muscular e, como consequência, uma tensão maior. Muito mais importante, porém, é o efeito produzido quando a transmissão é bloqueada por um agente bloqueador não despolarizante, como o pancurônio. Nesse caso, a adição de um anticolinesterásico pode restaurar drasticamente a transmissão. Quando um grande número de receptores é bloqueado, a maior parte das moléculas de ACh encontrará normalmente moléculas de AChE e será destruída por elas antes de alcançar um receptor vago; a inibição da AChE dá às moléculas de ACh uma chance

maior de encontrar um receptor vago antes de serem destruídas e, como consequência, aumenta o ppt de tal modo que ele atinge o limiar. Na *miastenia gravis* (ver adiante), a transmissão não ocorre porque há pouquíssimos receptores da ACh, e, nesse caso, a inibição da colinesterase melhora a transmissão assim como faz com o músculo curarizado.

Em grandes doses, como pode acontecer nas intoxicações, os anticolinesterásicos causam inicialmente espasmos musculares. Isso ocorre porque a liberação espontânea de ACh pode dar origem a ppts que alcançam o limiar de disparo. Posteriormente, pode surgir paralisia em decorrência de bloqueio por despolarização, que está associado a um acúmulo de ACh no plasma e nos líquidos teciduais.

Efeitos sobre o SNC. Os compostos terciários, como a fisostigmina, e os organofosforados apolares atravessam livremente a barreira hematoencefálica e afetam o cérebro. O resultado é uma excitação inicial, que pode causar convulsões, seguida de depressão, que pode causar perda da consciência e insuficiência respiratória. Esses efeitos centrais resultam principalmente da ativação de receptores muscarínicos da ACh e são antagonizados pela atropina. O uso de anticolinesterásicos no tratamento da demência senil é discutido no Capítulo 39.

Neurotoxicidade dos organofosforados. Muitos organofosforados podem provocar um tipo grave, embora raro, de degeneração tardia de nervos periféricos, que causa fraqueza e comprometimento sensorial progressivos. Esse problema não é observado com os anticolinesterásicos utilizados na clínica, mas ocasionalmente resulta do envenenamento acidental por inseticidas ou por gases neurotóxicos. Em 1931, cerca de 20.000 indivíduos nos Estados Unidos foram intoxicados, alguns de modo fatal, após ingestão de suco de fruta

Usos clínicos dos anticolinesterásicos



- Reversão da ação de fármacos bloqueadores neuromusculares não despolarizantes ao término de uma cirurgia (**neostigmina**). A atropina deve ser administrada para limitar os efeitos parassimpáticos.
- Tratamento da *miastenia gravis* (**neostigmina** ou **piridostigmina**).
- Como auxílio diagnóstico de *miastenia gravis* e para diferenciar a fraqueza causada por superdosagem de um anticolinesterásico ("crise colinérgica") da fraqueza observada na miastenia propriamente dita ("crise miastênica"): **edrofônio**, um fármaco de ação curta administrado por via intravenosa.
- Na doença de Alzheimer (p. ex., **donepezila**; Cap. 39).
- No glaucoma (colírio à base de **ecotiopato**).

contaminado com um inseticida organofosforado, e outros surtos semelhantes já foram registrados. O mecanismo dessa reação é apenas parcialmente compreendido, mas parece resultar da inibição de uma *esterase-alvo de neuropatia* distinta da colinesterase.

Os principais usos dos anticolinesterásicos estão resumidos no quadro clínico.

REATIVAÇÃO DA COLINESTERASE

A hidrólise espontânea da colinesterase fosforilada é extremamente lenta, o que torna o envenenamento por organofosforados muito perigoso. A **pralidoxima** (Fig. 13.8) reativa a enzima ao levar um grupo oxima à estreita proximidade do sítio esterásico fosforilado. Esse grupo tem forte ação nucleofílica, que atrai o grupo fosfato e o afasta do grupo hidroxila da serina da enzima. A Figura 13.9 mostra a eficácia da pralidoxima na reativação da atividade da colinesterase plasmática de um indivíduo que sofreu envenenamento. A principal limitação no emprego dessa substância como antídoto para o envenenamento por organofosforados consiste no fato de que, em poucas horas, a enzima fosforilada sofre alteração química ("envelhecimento") que a torna não mais suscetível à reativação; por essa razão, a pralidoxima precisa ser administrada o mais cedo possível para que funcione. A pralidoxima não penetra no cérebro, porém já foram desenvolvidos compostos afins para tratamento dos efeitos centrais do envenenamento por organofosforados.

Miastenia gravis

▼ A junção neuromuscular é uma estrutura robusta que muito raramente falha, e a *miastenia gravis* é um dos pouquíssimos distúrbios que afetam especificamente essa estrutura (Lindstrom, 2000). Essa doença, que acomete cerca de um em 2.000 indivíduos, caracteriza-se por fraqueza muscular e aumento da fadigabilidade que resultam da falha da transmissão neuromuscular. A Figura 13.10 mostra a tendência para a transmissão falhar durante uma atividade repetitiva. Sob o ponto de vista funcional, esse mau funcionamento da junção torna os músculos incapazes de produzirem contrações sustentadas, e a ptose palpebral, característica dos pacientes com *miastenia gravis*, é um sinal dessa incapacidade. A eficácia dos fármacos anticolinesterásicos para melhorar a força muscular na miastenia foi descoberta em 1931, muito tempo antes de a causa dessa doença ser identificada.

O motivo da falha na transmissão consiste em uma resposta autoimune que leva à perda de receptores nicotínicos da junção neuromuscular. Essa causa foi identificada pela primeira vez em estudos que mostraram que o número de sítios para ligação da bungarotoxina nas placas terminais de pacientes miastênicos estava reduzido em cerca de 70%, quando comparado com o dos indivíduos normais. Suspeitava-se de que a miastenia tinha uma base imunológica, pois a remoção do timo frequentemente trazia

Colinesterase e fármacos anticolinesterásicos



- Há duas formas principais de colinesterase: a *acetilcolinesterase* (AChE), que está sobretudo ligada a membranas, é relativamente específica para a acetilcolina e é responsável pela rápida hidrólise da acetilcolina nas sinapses colinérgicas; e a *butirilcolinesterase* (BuChE) ou pseudocolinesterase, que é relativamente não seletiva e encontrada no plasma e em muitos tecidos. Ambas as enzimas pertencem à família das serina hidrolases.
- Há três tipos principais de fármacos anticolinesterásicos: de ação curta (**edrofônio**); de duração média (**neostigmina**, **fisostigmina**); e irreversíveis (**organofosforados**, **diflos** e **ecotiopato**). Diferem quanto à natureza da interação química que estabelecem com o sítio ativo da colinesterase.
- Os efeitos dos fármacos anticolinesterásicos são resultantes principalmente da intensificação da transmissão colinérgica nas sinapses colinérgicas autonômicas e na junção neuromuscular. Os anticolinesterásicos que atravessam a barreira hematoencefálica (p. ex., fisostigmina, organofosforados) também causam efeitos acentuados sobre o sistema nervoso central. Os efeitos autonômicos incluem bradicardia, hipotensão, excesso de secreções, broncoconstrição, hipermotilidade gastrointestinal e redução da pressão intraocular. A ação neuromuscular causa fasciculação muscular e aumento da força de contração e pode produzir bloqueio por despolarização.
- O envenenamento por anticolinesterásicos pode resultar da exposição a inseticidas ou gases neurotóxicos.

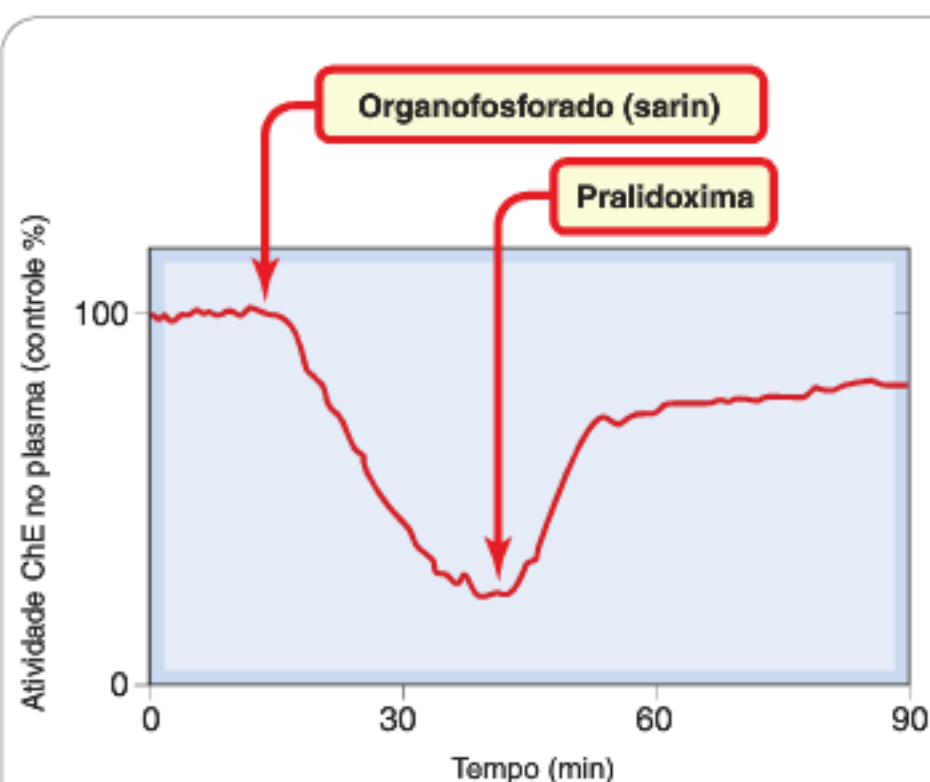


Fig. 13.9 Reativação da colinesterase (ChE) plasmática em um voluntário por injeção intravenosa de pralidoxima. (Redesenhado de Sim V M 1965 JAMA 192: 404.)

benefício para os pacientes. A imunização de coelhos com receptores purificados da ACh provoca, após algum tempo, sintomas muito semelhantes aos observados na *miastenia gravis* humana. A presença de anticorpos contra a proteína dos receptores da ACh pode ser detectada no soro de pacientes miastênicos, porém a razão do desenvolvimento da resposta autoimune em seres humanos ainda é desconhecida (Lindstrom, 2000).

A melhora da função neuromuscular resultante do tratamento com anticolinesterásicos (mostrada na Fig. 13.10) pode ser notável; contudo, se a doença progredir muito, o número de receptores remanescentes poderá ser pequeno demais para produzir um ppt adequado, e, como consequência, os fármacos anticolinesterásicos deixarão de ser eficazes.

As estratégias alternativas para o tratamento da miastenia consistem na remoção dos anticorpos circulantes por meio de plasmaforese, que é temporariamente eficaz, ou, para obter um efeito mais prolongado, inibição da produção de anticorpos por meio da administração de esteroides (p. ex., **prednisolona**) ou de fármacos imunossupressores (p. ex., **azatioprina**; Cap. 26).

OUTROS FÁRMACOS QUE INTENSIFICAM A TRANSMISSÃO COLINÉRGICA

▼ É antiga a observação de que o **tetraetilamônio**, mais conhecido como agente bloqueador ganglionar, era capaz de reverter

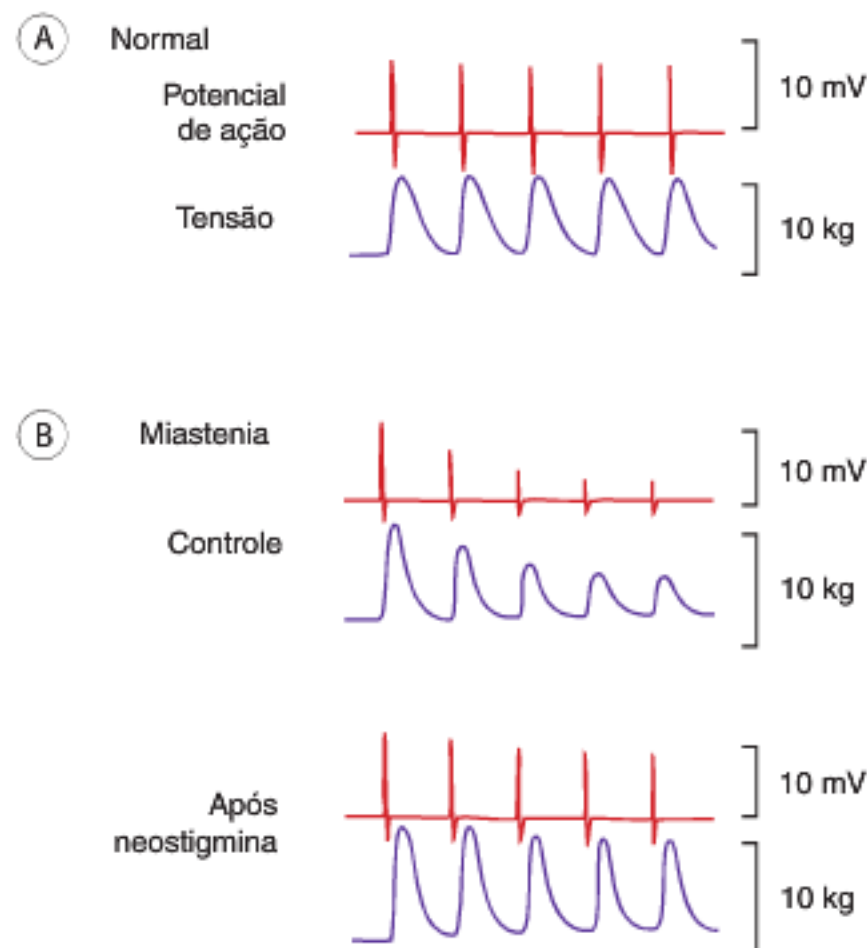


Fig. 13.10 Transmissão neuromuscular em indivíduo normal e em paciente com miastenia. A atividade elétrica foi registrada com um eletrodo de agulha colocado no músculo adutor do polegar em resposta à estimulação do nervo ulnar (3 Hz) no punho. No indivíduo normal, as respostas elétrica e mecânica são bem sustentadas. No paciente miastênico, a transmissão falha rapidamente quando o nervo é estimulado. O tratamento com neostigmina melhora a transmissão. (De Desmedt J E 1962 Bull Acad Roy Med Belg VII 2: 213.)

o bloqueio neuromuscular provocado pela tubocurarina, e demonstrou-se que isso ocorria porque esse agente aumentava a liberação do transmissor desencadeada por estimulação nervosa. Posteriormente, constatou-se que as **aminopiridinas**, que bloqueiam os canais de potássio (Cap. 4) e, consequentemente, prolongam o potencial de ação na terminação nervosa pré-sináptica, atuam de modo similar e são consideravelmente mais potentes e seletivas em suas ações do que o tetraetilamônio. Esses fármacos não são seletivos para os nervos colinérgicos, mas aumentam a liberação induzida de muitos transmissores diferentes. Por essa razão, eles provocam efeitos indesejados em demasia para serem úteis no tratamento de distúrbios neuromusculares.

REFERÊNCIAS E LEITURA ADICIONAL

Referências gerais

Nicholls, J.G., Martin, A.R., Wallace, B.G., Fuchs, P., 2001. From neuron to brain. Sinauer, Sunderland. (Um excelente livro geral)

Receptores da acetilcolina

Caulfield, M.P., Birdsall, N.J., 1998. International Union of Pharmacology. XVII. Classification of muscarinic acetylcholine receptors. Pharmacol. Rev. 50, 279–290. (As definições aceitas e as características dos receptores muscarínicos da ACh).

Dajas-Bailador, F., Wonnacott, S., 2004. Nicotinic acetylcholine receptors and the regulation of neuronal signalling. Trends Pharmacol. Sci. 25, 217–324. (Artigo de revisão curto que destaca as ações pré-sinápticas dos receptores nicotínicos da ACh do SNC e da periferia)

Eglen, R.M., 2006. Muscarinic receptor subtypes in neuronal and non-neuronal cholinergic function. Auton. Autacoid. Pharmacol. 26, 219–233. (Cobre os papéis convencionais dos receptores muscarínicos no sistema nervoso autônomo, assim como seu envolvimento geral nos mecanismos imunológicos e outros)

Eglen, R.M., Choppin, A., Dillon, M.P., Hedge, S., 1999. Muscarinic receptor ligands and their therapeutic potential. Curr. Opin. Chem. Biol. 3, 426–432. (Revisão do futuro desenvolvimento de agonistas e antagonistas muscarínicos para diferentes indicações)

Goyal, R.K., 1989. Muscarinic receptor subtypes: physiology and clinical implications. New Engl. J. Med. 321, 1022–1029. (Uma boa revisão geral)

Hogg, R.C., Raggenbass, M., Bertrand, D., 2003. Nicotinic acetylcholine receptors: from structure to brain function. Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol. 147, 1–46. (Revisão abrangente sobre todos os aspectos da estrutura e função dos receptores nicotínicos da ACh)

Kalamida, D., Poulas, K., Avramopoulou, V., et al., 2007. Muscle and neuronal nicotinic acetylcholine receptors: structure, function and pathogenicity. FEBS J. 274, 3799–3845. (Revisão excelente e abrangente)

Wess, J., 1996. Molecular biology of muscarinic acetylcholine receptors. Crit. Rev. Neurobiol. 10, 69–99. (Descreve com detalhes os subtipos de receptores)

Wess, J., Eglén, R.M., Gautam, D., 2007. Muscarinic acetylcholine receptors: mutant mice provide new insights for drug development. *Nat. Rev. Drug Discov.* 6, 721–733. (*Descreve os déficits funcionais sutis em camundongos que não possuem determinados tipos de receptores*)

Wessler, I., Kirkpatrick, C.J., 2008. Acetylcholine beyond neurons: the non-neuronal cholinergic system in humans. *Br. J. Pharmacol.* 154, 1558–1571. (*Resume as recentes descobertas que revelam os diversos papéis da acetilcolina*)

Transmissão colinérgica

Lindstrom, J.M., 2000. Acetylcholine receptors and myasthenia. *Muscle Nerve* 23, 453–477. (*Um bom artigo de revisão sobre os subtipos de receptores nicotínicos e os atuais pontos de vista sobre a fisiopatologia da miastenia gravis e de distúrbios neuromusculares correlatos*)

Parsons, S.M., Prior, C., Marshall, I.G., 1993. Acetylcholine transport, storage and release. *Int. Rev. Neurobiol.* 35, 279–390. (*Revisão útil do metabolismo local da ACh*)

Usdin, T.B., Eiden, L.E., Bonner, T.I., Erickson, J.D., 1995. Molecular biology of the vesicular ACh transporter. *Trends Neurosci.* 18, 218–224. (*Um artigo de revisão curto*)

Fármacos que afetam a junção neuromuscular

Bowman, W.C., 1990. Pharmacology of neuromuscular function. Wright, Bristol. (*Livro detalhado*)

Montecucco, C., Schiavo, G., 1995. Structure and function of botulinum neurotoxins. *Q. Rev. Biophys.* 28, 423–472. (*Discute o modo de ação de um importante grupo de neurotoxinas pré-sinápticas*)

Nicholson, W.T., Sprung, J., Jankowski, C.J., 2007. Sugammadex: a novel agent for the reversal of neuromuscular blockade. *Pharmacotherapy* 27, 1181–1188. (*Uma alternativa para a neostigmina*)

Prior, C., Tian, L., Dempster, J., Marshall, I.G., 1995. Prejunctional actions of muscle relaxants: synaptic vesicles and transmitter mobilization at sites of action. *Gen. Pharmacol.* 26, 659–666. (*Enfatiza o papel da inibição pré-sináptica na ação dos fármacos bloqueadores neuromusculares*)

Colinesterase

Chatonnet, A., Lockridge, O., 1989. Comparison of butyrylcholinesterase and acetylcholinesterase. *Biochem. J.* 260, 625–634. (*Uma breve revisão da natureza e das funções das colinesterases*)

Silman, I., Sussman, J.L., 2005. Acetylcholinesterase: 'classical' and 'non-classical' functions and pharmacology. *Curr. Opin. Pharmacol.* 5, 293–302. (*Revisão sobre a estrutura molecular e as funções da acetilcolinesterase*)

Zimmerman, G., Soreq, H., 2006. Termination and beyond: acetylcholinesterase as a modulator of synaptic transmission. *Cell Tissue Res.* 326, 655–669. (*Revisão especulativa sobre evidências que sugerem funções para AChE além da hidrólise da ACh*)

Transmissão noradrenérgica

CONSIDERAÇÕES GERAIS

O neurônio noradrenérgico periférico e as estruturas por ele inervadas são alvos importantes para a ação de fármacos, tanto como objetos de investigação por si mesmos quanto como pontos visados por muitos fármacos clinicamente úteis. Neste capítulo, descrevem-se a fisiologia e a função dos neurônios noradrenérgicos e as propriedades dos receptores adrenérgicos (receptores nos quais atuam a norepinefrina (noradrenalina) e a epinefrina (adrenalina), com uma discussão sobre as várias classes de fármacos que os afetam. Por conveniência, as tabelas finais do capítulo trazem em forma resumida muitas das informações farmacológicas.

CATECOLAMINAS

As catecolaminas são compostos que contêm um núcleo catecol (anel benzênico com dois grupos hidroxil adjacentes) e uma cadeia lateral amina (Fig. 14.1). Do ponto de vista farmacológico, as catecolaminas mais importantes são:

- **Norepinefrina (noradrenalina)**,¹ um transmissor liberado pelas terminações nervosas simpáticas.
- **Epinefrina (adrenalina)**, um hormônio secretado pela medula da suprarrenal.
- **Dopamina**, o precursor metabólico da norepinefrina e epinefrina, e também um transmissor/neuromodulador no sistema nervoso central.
- **Isoprenalina** (também conhecido como **isoproterenol**), um derivado sintético da norepinefrina, ausente no organismo.

CLASSIFICAÇÃO DOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS

Em 1896, Oliver e Schafer descobriram que a injeção de extratos da suprarrenal causava aumento na pressão arterial. Após o isolamento subsequente da epinefrina como princípio ativo, Dale demonstrou, em 1913, que a epinefrina causa dois tipos distintos de efeitos, quais sejam, vasoconstrição em certos leitos vasculares (efeito este que normalmente predomina e juntamente com as ações no coração — veja adiante — provoca elevação da pressão arterial) e vasodilatação em outros. Dale demonstrou que o componente vasoconstritor desaparecia, se o animal recebesse previamente uma injeção de um derivado do esporão de centeio (*ergot*)² (p. 198), e observou que a epinefrina causava, então, uma queda da pressão arterial, ao invés de elevação. Esse resultado pode ser comparado à demonstração dos componentes nicotínicos e muscarínicos independentes da ação da acetilcolina por Dale (Cap. 13). Ele evitou interpretar essa observação em

termos de tipos diferentes dos receptores, mas trabalhos farmacológicos posteriores, iniciados pelo de Ahlquist, mostraram claramente a existência de várias subclasses dos receptores adrenérgicos.

Ahlquist, em 1948, verificou que a ordem das potências de várias catecolaminas, incluindo epinefrina, norepinefrina e isoprenalina, seguia dois padrões distintos, dependendo da resposta que estava sendo medida. Ele postulou a existência de dois tipos de receptores, α e β , definidos em termos da potência dos agonistas, como se segue:

α : norepinefrina > epinefrina > isoprenalina

β : isoprenalina > epinefrina > norepinefrina

Reconheceu-se então que certos alcaloides derivados do esporão do centeio, que Dale estudara, agem como antagonistas seletivos dos receptores α -adrenérgicos, e que o fenômeno da inversão vasomotora da epinefrina de Dale refletia, portanto, a manifestação dos efeitos da epinefrina sobre receptores β , pelo bloqueio dos receptores α -adrenérgicos. Os antagonistas seletivos dos receptores β -adrenérgicos só foram desenvolvidos a partir de 1955, quando seus efeitos confirmaram plenamente a classificação original de Ahlquist e também sugeriram a existência de subdivisões adicionais dos receptores α e β -adrenérgicos. Subsequentemente (Bylund *et al.*, 1994) observou-se que existem dois subtipos de receptores α (α_1 e α_2), cada um compreendendo três subclasses (α_{1A} , α_{1B} , α_{1D} e α_{2A} , α_{2B} , α_{2C}) e três subtipos de receptor β (β_1 , β_2 e β_3) — ao todo, nove subtipos distintos — todos os quais são típicos receptores acoplados a proteína G (Tabela 14.1). Evidências originadas de experimentos com agonistas e antagonistas específicos, assim como estudos sobre camundongos nocaute para receptores (Philipp & Hein, 2004), mostraram que os receptores α_1 são particularmente importantes no sistema cardiovascular e no trato urinário baixo, enquanto os receptores α_2 são predominantemente neuronais e atuam inibindo a liberação do transmissor tanto no cérebro quanto nas terminações nervosas periféricas. As distintas funções das diferentes subclasses de receptores adrenérgicos α_1 e α_2 permanecem, em sua maior parte, obscuras; são frequentemente coexpressas nos mesmos tecidos, e podem formar heterodímeros, tornando difícil a análise farmacológica.

Cada um dos três principais subtipos de receptores está associado a um sistema específico de segundos mensageiros (Tabela 14.1). Assim, os receptores α_1 estão acoplados à fosfolipase C e produzem seus efeitos principalmente pela liberação de Ca^{2+} intracelular; os receptores α_2 estão negativamente acoplados à adenilil ciclase e reduzem a formação de AMPc, assim como inibem canais de Ca^{2+} e ativam canais de K^+ ; e todos os três tipos de receptores β agem por estimulação da adenilil ciclase. A Tabela 14.1 mostra os principais efeitos produzidos por esses receptores e os principais fármacos que agem sobre eles.

¹Usam-se os nomes britânicos convencionais (p. ex., adrenalina, noradrenalina), embora os nomes internacionais genéricos recomendados atualmente sejam epinefrina e norepinefrina. Nota da Revisão: No Brasil, a lista de *Denominações Comuns Brasileiras* da ANVISA também segue a recomendação internacional, isto é, "epinefrina", "norepinefrina".

²Dale estava começando a trabalhar nos laboratórios da indústria farmacêutica Wellcome com a incumbência de verificar a potência de lotes de epinefrina que vinham da fábrica. Ele testou um lote no final de um dia de experimentação em um gato ao qual já havia administrado uma preparação de esporão de centeio. Como ele obteve uma queda na pressão arterial do animal em vez do esperado aumento, aconselhou que todo o caro lote deveria ser rejeitado. Sem que soubesse, a mesma amostra lhe foi fornecida para testar poucos dias depois, e ele a descreveu como normal. Não há registro de como Dale conseguiu explicar o fato à administração da Wellcome.

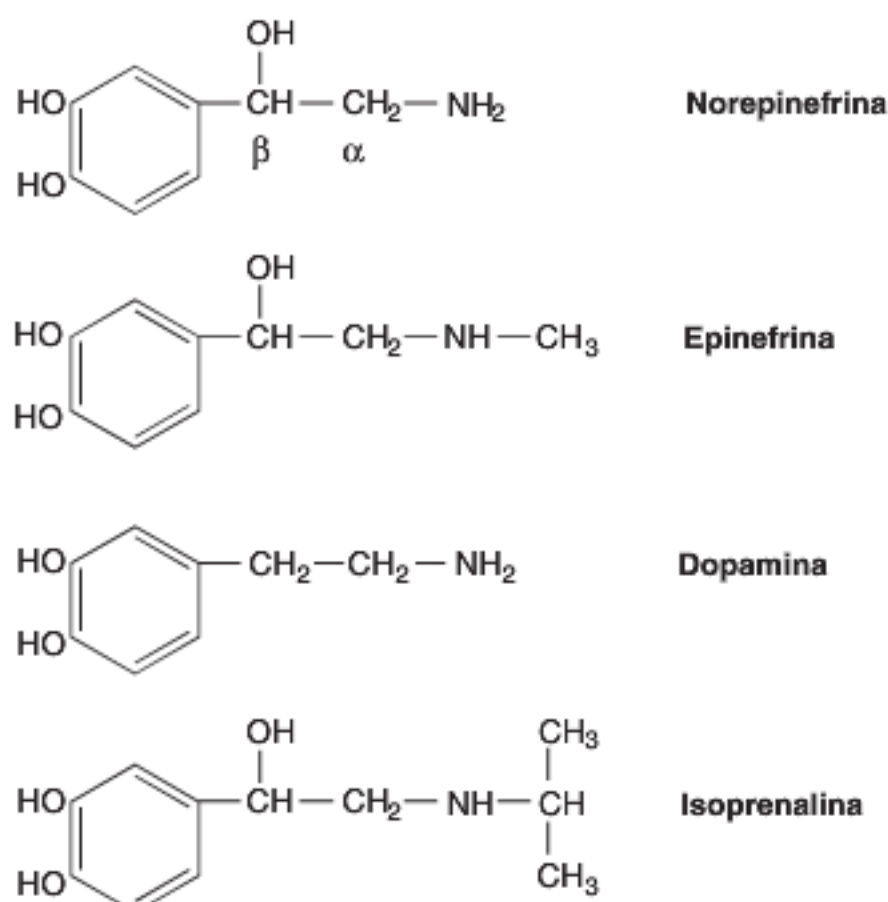


Fig. 14.1 Estruturas das principais catecolaminas.

A distinção entre receptores β_1 e β_2 -adrenérgicos é importante, pois os receptores β_1 são encontrados principalmente no coração, onde são responsáveis pelos efeitos inotrópicos e cronotrópicos das catecolaminas (Cap. 21). Por outro lado, os receptores β_2 são responsáveis pelo relaxamento da musculatura lisa em vários órgãos. Via de regra, estes últimos efeitos são úteis em terapêutica, enquanto os primeiros são mais frequentemente prejudiciais; em consequência, foram realizados esforços consideráveis para desenvolver agonistas β_2 seletivos, capazes de relaxar a musculatura lisa sem afetar o coração, e antagonistas β_1 seletivos, que pudessem exercer um efeito bloqueador útil sobre o coração, sem ao mesmo tempo bloquear os receptores β_2 no músculo liso brônquico (Tabela 14.1). É importante lembrar que a seletividade desses fármacos é mais relativa do que absoluta. Assim, compostos usados como antagonistas β_1 seletivos invariavelmente têm também alguma ação sobre receptores β_2 de modo que podem causar efeitos adversos, tais como broncoconstrição.

Com relação ao controle vascular, é de modo geral verdadeiro que os receptores α_1 e β_2 agem principalmente nas próprias células musculares lisas, enquanto os receptores α_2 atuam em terminações nervosas pré-sinápticas; todavia, diferentes leitos vasculares não obedecem a essa regra geral. Ambos subtipos de receptores, α e β -adrenérgicos, são expressos em células musculares lisas, terminações nervosas e células endoteliais, e seus papéis na regulação fisiológica e nas respostas farmacológicas do sistema cardiovascular estão apenas parcialmente elucidados (Guimaraes & Moura, 2001).

FISIOLOGIA DA TRANSMISSÃO NORADRENÉRGICA

O NEURÔNIO NORADRENÉRGICO

Os neurônios noradrenérgicos na periferia são neurônios pós-ganglionares simpáticos cujos corpos celulares encontram-se nos gânglios simpáticos. Eles geralmente têm axônios longos que terminam em uma série de varicosidades inseridas ao longo da rede de ramos terminais. Essas varicosidades contêm numerosas vesículas sinápticas, que são os locais de síntese e liberação de norepinefrina e mediadores

Classificação dos receptores adrenérgicos



- A principal classificação farmacológica em subtipos α e β baseou-se originalmente na ordem de potência de agonistas e, posteriormente, em antagonistas seletivos.
- Subtipos dos receptores adrenérgicos:
 - dois principais subtipos de receptor α , α_1 e α_2 , divididos cada um deles em três subtipos adicionais;
 - três subtipos de receptores β -adrenérgicos (β_1 , β_2 , β_3);
 - todos pertencem à superfamília de receptores acoplados à proteína G.
- Segundos mensageiros:
 - os receptores α_1 -adrenérgicos ativam a fosfolipase C, produzindo trifosfato de inositol e diacilglicerol como segundos mensageiros;
 - os receptores α_2 -adrenérgicos inibem a adenilil ciclase, diminuindo a formação de AMPc;
 - todos os tipos de receptores β estimulam a adenilil ciclase.
- Os principais efeitos da ativação dos receptores são os seguintes:
 - receptores α_1 : vasoconstrição, relaxamento da musculatura lisa gastrointestinal, secreção salivar e glicogenólise hepática;
 - receptores α_2 : inibição da liberação de transmissores (incluindo a liberação de norepinefrina e acetilcolina pelos nervos autônomos), agregação plaquetária, contração do músculo liso vascular, inibição da liberação de insulina;
 - receptores β_1 : aumento da frequência e da força de contração cardíacas, hipertrofia cardíaca tardia;
 - receptores β_2 : broncodilatação, vasodilatação, relaxamento da musculatura lisa visceral, glicogenólise hepática e tremores musculares;
 - receptores β_3 : lipólise.

coliberados, tais como ATP e neuropeptídeo Y (Cap. 12), que são armazenadas em vesículas e liberadas por exocitose (Cap. 4). Na maioria dos tecidos periféricos, o conteúdo tecidual de norepinefrina acompanha estreitamente a densidade da inervação simpática. À exceção da medula da suprarrenal, as terminações nervosas simpáticas são responsáveis por todo o conteúdo de norepinefrina dos tecidos periféricos. Órgãos tais como coração, baço, canais deferentes e alguns vasos sanguíneos são particularmente ricos em norepinefrina (5-50 nmol/g de tecido) e foram amplamente usados em estudos da transmissão noradrenérgica. Para informação detalhada sobre neurônios noradrenérgicos, ver Robertson (2004) e Cooper *et al.* (1996).

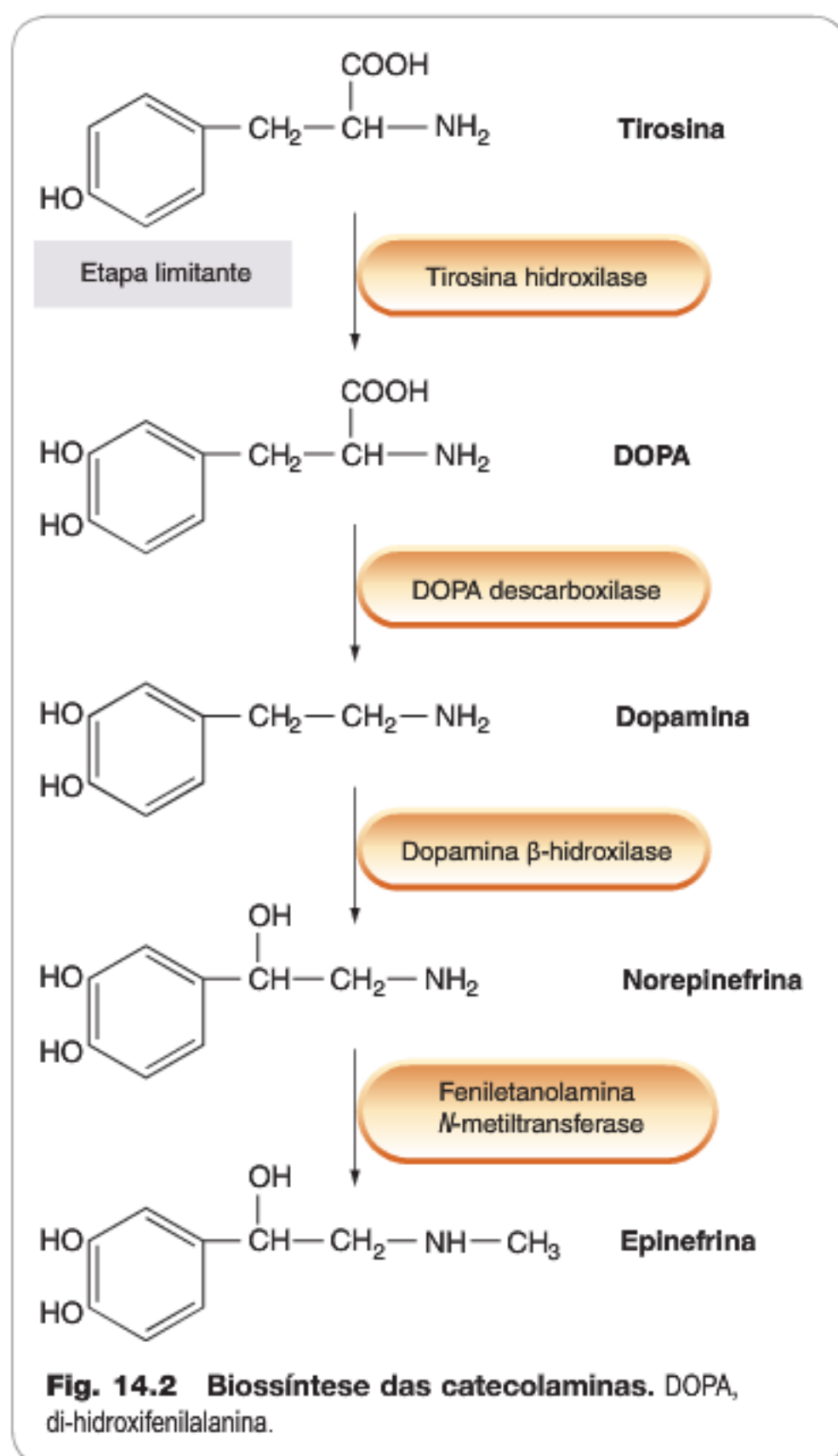
SÍNTESE DE NOREPINEFRINA

A via de biossíntese de norepinefrina é mostrada na Figura 14.2. O precursor metabólico da norepinefrina é a *L*-tirosina, um aminoácido aromático que está presente nos fluidos corporais e é captado por neurônios adrenérgicos. A *tirosina hidroxilase*, uma enzima citosólica que catalisa a conversão da tirosina em *di*-hidroxifenilalanina (dopa), é encontrada apenas em células que contêm catecolaminas. Trata-se de uma enzima bastante seletiva; diferentemente de outras enzimas envolvidas no metabolismo das catecolaminas, não aceita derivados indólicos como substratos e, por conseguinte, não está envolvida no metabolismo da 5-hidroxitriptamina (5-HT). Essa primeira etapa de hidroxilação é o

Tabela 14.1 Características dos receptores adrenérgicos

Tecidos e efeitos	α_1	α_2	β_1	β_2	β_3
Músculo liso					
Vasos sanguíneos	Constricção	Constricção/dilatação	—	Dilatação	—
Brônquios	Constricção	—	—	Dilatação	—
Trato gastrointestinal	Relaxamento	Relaxamento (efeito pré-sináptico)	—	Relaxamento	—
Esfíncteres gastrintestinais	Contração	—	—	—	—
Útero	Contração	—	—	Relaxamento	—
Detrusor da bexiga	—	—	—	Relaxamento	—
Esfíncter da bexiga	Contração	—	—	—	—
Vias seminais	Contração	—	—	Relaxamento	—
Íris (músculo radial)	Contração	—	—	—	—
Músculo ciliar	—	—	—	Relaxamento	—
Coração					
Frequência cardíaca	—	—	Aumento	Aumento ^a	—
Força de contração	—	—	Aumento	Aumento ^a	—
Músculo esquelético	—	—	—	Tremor Aumento da massa muscular e da velocidade de contração Glicogenólise	Termogênese
Fígado	Glicogenólise	—	—	Glicogenólise	—
Gordura	—	—	—	—	Lipólise Termogênese
Ilhotas pancreáticas	—	Diminuição da secreção de insulina	—	—	—
Terminações nervosas					
Adrenérgicas	—	Diminuição da liberação	—	Aumento da liberação	—
Colinérgicas	—	Diminuição da liberação	—	—	—
Glândulas salivares	Liberação de K ⁺	—	Secreção de amilase	—	—
Plaquetas	—	Agregação	—	—	—
Mastócitos	—	—	—	Inibição da liberação de histamina	—
Tronco encefálico	—	Inibição do efluxo simpático	—	—	—
Segundos mensageiros e efetores	Ativação da fosfolipase ↑ Trisfosfato de inositol ↑ Diacilglicerol ↑ Ca ²⁺	↓ AMPc ↓ Canais de cálcio ↑ Canais de potássio	↑ AMPc	↑ AMPc	↑ AMPc
Ordem de potência dos agonistas	NE ≥ E >> ISO	E > NE >> ISO	ISO > NE > E	ISO > E > NE	ISO > NE = E
Agonistas seletivos	Fenilefrina, Metoxamina	Clonidina	Dobutamina Xamoterol	Salbutamol Terbutalina Salmeterol Formoterol Clenbuterol	BRL 37344
Antagonistas seletivos	Prazosina Doxazosina	loimbina Idazoxano	Atenolol Metoprolol	Butoxamina	—

^aNormalmente esse efeito é de importância menor, mas pode tornar-se significativo na insuficiência cardíaca.
E, epinefrina; ISO, isoprenalina; NE, norepinefrina.



principal ponto de controle para a síntese de norepinefrina. A tirosina hidroxilase é inibida pelo produto final da via de biossíntese, a norepinefrina, e isso proporciona o mecanismo para a regulação contínua e constante da velocidade de síntese. Ocorre uma regulação muito mais lenta, que leva horas ou dias, através de mudanças na taxa de produção da enzima.

Um análogo da tirosina, a α -metiltirosina, exerce potente inibição sobre a tirosina hidroxilase e pode ser usado experimentalmente para bloquear a síntese de norepinefrina.

A próxima etapa, conversão de dopa em dopamina, é catalisada pela *dopa descarboxilase*, uma enzima citosólica que não está confinada exclusivamente em células que sintetizam catecolaminas. Ela é uma enzima relativamente inespecífica, e catalisa a descarboxilação de vários outros aminoácidos L-aromáticos, tais como a *L-histidina* e o *L-triptofano*, que são precursores na síntese de histamina (Cap. 17) e 5-HT (Cap. 15), respectivamente. A atividade da *dopa descarboxilase* não é fator limitante da velocidade de síntese da norepinefrina. Embora vários fatores, incluindo certos fármacos, afetem a enzima, ela não constitui um alvo apropriado para controlar a síntese de norepinefrina.

A *dopamina-β-hidroxilase* (DBH) é também uma enzima relativamente inespecífica, mas está restrita às células que sintetizam catecolaminas. Essa enzima está localizada em vesículas sinápticas, principalmente em forma ligada à membrana. Uma pequena quantidade da enzima é liberada das terminações nervosas adrenérgicas juntamente com a

norepinefrina; esse componente representa a pequena proporção de enzima que se encontra na forma solúvel no interior da vesícula. Em contraste com a norepinefrina, a DBH liberada não está sujeita a degradação rápida ou captação, de modo que sua concentração no plasma e nos fluidos corporais pode ser usada como índice da atividade nervosa simpática global.

Muitos fármacos inibem a DBH, incluindo agentes quelantes de cobre e o **dissulfiram** (um fármaco usado principalmente por seus efeitos sobre o metabolismo do etanol; Caps. 9 e 48). Tais fármacos podem causar uma depleção parcial dos estoques de norepinefrina e interferir na transmissão simpática. A deficiência de DBH é uma anomalia genética rara que causa falha na síntese de norepinefrina, o que acarreta hipotensão ortostática grave (Cap. 22).

A *feniletanolamina N-metiltransferase* (FNMT) catalisa a N-metilação da norepinefrina para epinefrina. A principal localização dessa enzima é na medula da suprarrenal, que contém uma população de células liberadoras de epinefrina (E) separada da menor proporção de células liberadoras de norepinefrina (N). As células E, que aparecem apenas após o nascimento, têm localização adjacente ao córtex da suprarrenal, e a produção de FNMT é induzida por ação dos hormônios esteroides secretados pelo córtex dessa glândula (Cap. 32). A FNMT é também encontrada em certas partes do cérebro, onde a epinefrina pode atuar como um transmissor, mas pouco se sabe sobre sua função.

A renovação (*turnover*) da norepinefrina pode ser medida em condições de equilíbrio através da determinação da velocidade de acúmulo de norepinefrina marcada após administração de um precursor marcado, tal como tirosina ou dopa. O tempo de renovação é definido como o tempo necessário para que uma quantidade de norepinefrina igual ao conteúdo tecidual total seja degradada e ressintetizada. Em tecidos periféricos, o tempo de renovação geralmente é de cerca de 5-15 horas, mas torna-se muito menor se houver aumento da atividade nervosa simpática. Em circunstâncias normais, a velocidade de síntese mantém estreita correspondência com a velocidade de liberação, de modo que o conteúdo de norepinefrina nos tecidos permanece constante, independentemente do quão rapidamente o mediador seja liberado.

ARMAZENAMENTO DE NOREPINEFRINA

A maior parte da epinefrina nas terminações nervosas ou células cromafins está contida em vesículas, e em condições normais, apenas uma pequena quantidade encontra-se na forma livre no citoplasma. A concentração nas vesículas é muito elevada (0,3-1,0 mol/l), mantida pelo *transportador vesicular de monoaminas* (VMAT, do inglês, *vesicular monoamine transporter*), que é semelhante ao transportador de aminas responsável pela captura de norepinefrina nas terminações nervosas (Cap. 12), porém utiliza o gradiente transvesicular de prótons como força impulsora. Certos fármacos, como a **reserpina** (ver adiante; Tabela 14.2), bloqueiam esse transporte e causam depleção dos estoques vesiculares de norepinefrina nas terminações nervosas. As vesículas contêm dois constituintes principais além da norepinefrina, ATP (cerca de quatro moléculas para cada molécula de norepinefrina) e uma proteína chamada *cromogranina A*. Essas substâncias são liberadas juntamente com a norepinefrina e, de modo geral, presume-se que haja a formação de um complexo reversível dentro da vesícula, dependendo, em parte, das cargas opostas nas moléculas da norepinefrina e do ATP. Isso serviria tanto para reduzir a osmolaridade do conteúdo das vesículas, quanto para reduzir a tendência da norepinefrina de extravasar das vesículas para o interior da terminação nervosa.

O próprio ATP tem uma função de transmissor nas sinapses noradrenérgicas (ver Lundberg, 1996; Fig. 12.5; Cap. 16), sendo responsável pelo potencial sináptico excitatório

rápido e pela rápida fase de contração produzida pela atividade nervosa simpática em muitos tecidos musculares lisos.

LIBERAÇÃO DE NOREPINEFRINA

Os processos que vinculam a chegada de um impulso nervoso a uma terminação nervosa com a entrada de Ca^{2+} e a liberação do transmissor são descritos no Capítulo 4.

Uma característica incomum do mecanismo de liberação nas varicosidades dos nervos noradrenérgicos é que, quando um impulso nervoso atinge uma varicosidade, a probabilidade de liberação, mesmo de uma só vesícula, é muito baixa (menos que 1 em 50; ver Cunnane, 1984). Um único neurônio possui muitos milhares de varicosidades, de modo que um impulso conduz à descarga de umas poucas centenas de vesículas, espalhadas numa ampla área. Isso contrasta acentuadamente com a junção neuromuscular (Cap. 13), onde a probabilidade de liberação em um único botão é elevada, e a liberação de acetilcolina é nitidamente localizada.

Regulação da liberação de norepinefrina

A liberação de norepinefrina é afetada por uma variedade de substâncias que agem em receptores pré-sinápticos (Cap. 12). Muitos tipos diferentes de terminações nervosas (colinérgica, noradrenérgica, dopaminérgica, 5-HT-érgica etc.) estão sujeitos a esse tipo de controle, e muitos mediadores diferentes (p. ex., acetilcolina agindo através de receptores muscarínicos, catecolaminas através de receptores α e β -adrenérgicos, angiotensina II, prostaglandinas, nucleotídeos purínicos, neuropeptídeos etc.) podem agir em terminações pré-sinápticas. A modulação pré-sináptica representa um importante mecanismo de controle fisiológico em todo o sistema nervoso.

Além disso, atuando em receptores pré-sinápticos, a norepinefrina pode regular sua própria liberação, e também a do ATP coliberado (Cap. 12). Acredita-se que isso ocorra fisiologicamente, de tal modo que a norepinefrina liberada exerce um efeito inibitório local sobre as terminações das quais ela se origina — o chamado mecanismo de *retroalimentação autoinibitória* (Fig. 14.3; ver Starke *et al.*, 1989). Os agonistas ou antagonistas que afetam esses receptores pré-sinápticos podem ter consideráveis efeitos sobre a transmissão simpática. A importância fisiológica da autoinibição pré-sináptica no sistema nervoso simpático é ainda um pouco polêmica, e há evidências de que, na maioria dos tecidos, ela tem menos influência do que possam indicar as medidas bioquímicas do extravasamento do transmissor. Assim, apesar de o bloqueio dos autorreceptores provocar grandes alterações no *extravasamento* de norepinefrina — isto é, a quantidade de norepinefrina liberada na solução do banho ou na corrente sanguínea quando nervos simpáticos são estimulados — as mudanças respectivas na resposta tecidual são frequentemente pequenas. Isso sugere que o que é medido em experimentos de extravasamento pode não ser o componente fisiologicamente importante da liberação do transmissor.

O mecanismo de retroalimentação inibitória opera através dos receptores α_2 -adrenérgicos, que inibem a adenilil ciclase e impedem a abertura de canais de cálcio. As terminações nervosas simpáticas também possuem receptores β_2 , acoplados à ativação da adenilil ciclase, que causam aumento na liberação de norepinefrina. Ainda não está esclarecido se eles possuem alguma função fisiológica.

CAPTURE E DEGRADAÇÃO DAS CATECOLAMINAS

A ação da norepinefrina liberada termina principalmente pela captura do transmissor nas terminações nervosas noradrenérgicas. Parte da norepinefrina é também sequestrada por outras células da vizinhança. A epinefrina e a norepinefrina circulantes são degradadas enzimaticamente, porém muito mais lentamente do que a acetilcolina (Cap. 13), onde a acetilcolinesterase localizada na sinapse inativa o transmissor em milissegundos. As duas enzimas principais que metabolizam as catecolaminas estão localizadas intracelularmente, por isso a captação pelas células necessariamente precede a degradação metabólica.

CAPTURE DAS CATECOLAMINAS

Cerca de 75% da norepinefrina liberada pelos neurônios simpáticos são capturadas e reempacotadas dentro de vesículas. Esse processo serve para encurtar a ação da norepinefrina liberada, assim como para reciclá-la. Os 25% restantes são capturados por células não neuronais nas proximidades, limitando sua disseminação local. Esses dois mecanismos de captura dependem de moléculas transportadoras distintas. A captura neuronal é realizada pelo transportador de norepinefrina presente na membrana plasmática (geralmente conhecido como NET (do inglês, *norepinephrine transporter*, transportador de norepinefrina), que pertence à família das proteínas transportadoras de neurotransmissores (NET, DAT, SERT etc.) específicas para os diferentes transmissores aminados, descritos no Capítulo 12. Esses transportadores atuam como cotransportadores de Na^+ , Cl^- e a amina em questão, utilizando o gradiente eletroquímico para o Na^+ como força motriz. O empacotamento dentro de vesículas ocorre através do *transportador vesicular de monoaminas* (VMAT), impulsionado pelo gradiente de prótons entre o citosol e o conteúdo vesicular. A captura extraneuronal é realizada pelo *transportador extraneuronal de monoaminas* (EMT, do inglês, *extraneuronal monoamine transporter*), que pertence a uma grande e amplamente distribuída família de transportadores de cátions orgânicos. O NET é relativamente

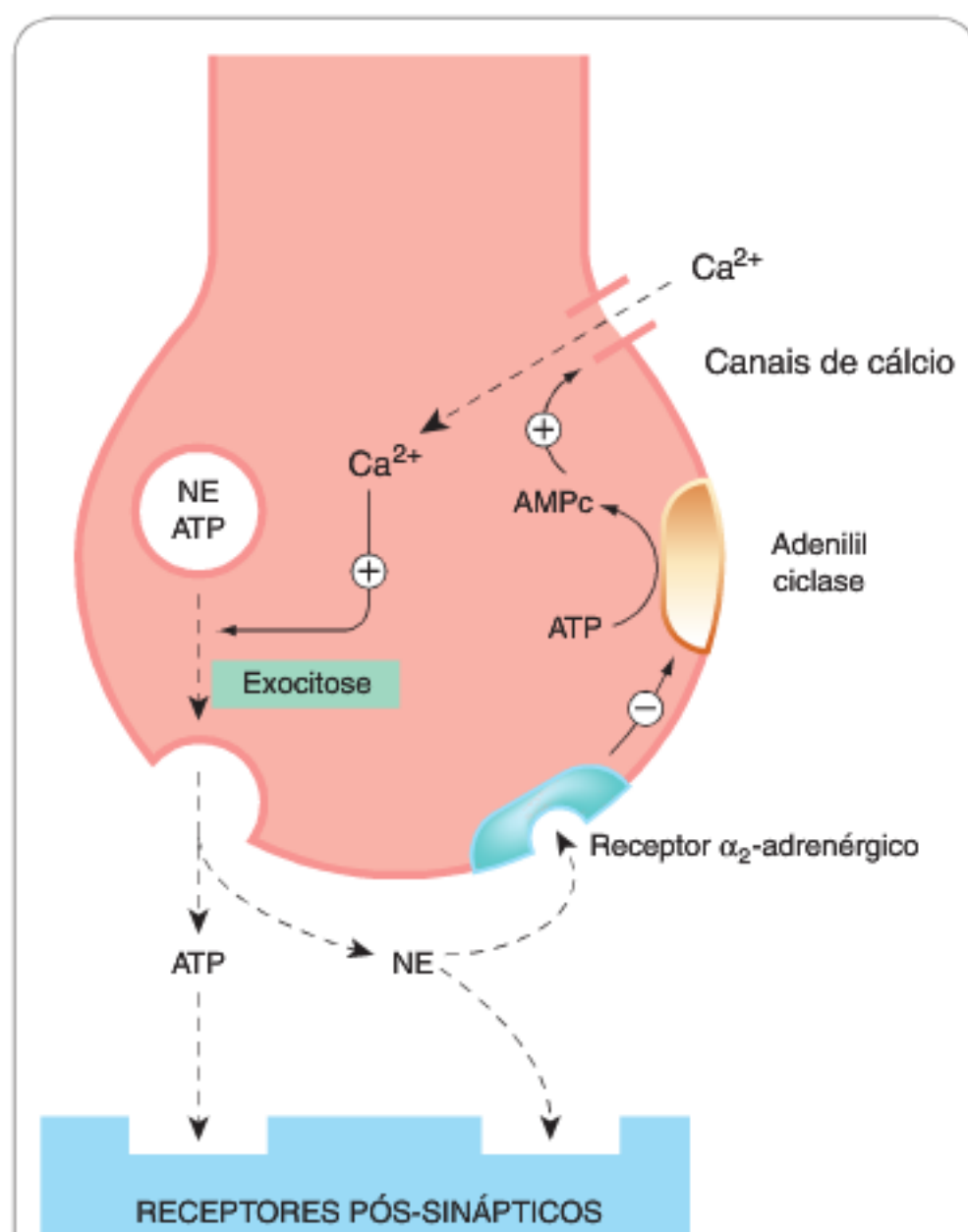


Fig. 14.3 Controle por retroalimentação da liberação de norepinefrina. O receptor α_2 pré-sináptico inibe a adenilil ciclase, com consequente redução do AMPc intracelular. O AMPc atua promovendo influxo de Ca^{2+} em resposta à despolarização da membrana, e consequentemente promove liberação de norepinefrina e ATP.

Tabela 14.2 Características dos sistemas de transporte de norepinefrina (noradrenalina)

	Neuronal (NET)	Extraneuronal (EMT)	Vesicular (VMAT)
Transporte de NE (coração de rato) $V_{\text{máx}}$ (nmol/g por min)	1,2	100	—
K_m ($\mu\text{mol/l}$)	0,3	250	~0,2
Especificidade	NE > E > ISO	E > NE > ISO	NE = E = ISO
Localização	Membrana neuronal	Membrana celular não neuronal (músculo liso, músculo cardíaco, endotélio)	Membrana da vesícula sináptica
Outros substratos	Tiramina Metilnorepinefrina Fármacos bloqueadores de neurônios adrenérgicos (p. ex., guanetidina) Anfetamina ^a	(+)-Norepinefrina Dopamina 5-Hidroxitriptamina Histamina	Dopamina 5-Hidroxitriptamina Guanetidina MPP+ (Cap. 37)
Inibidores	Cocaína Antidepressivos tricíclicos (p. ex., desipramina) Fenoxibenzamina Anfetamina ^a	Normetanefrina Hormônios esteroides (p. ex., corticosterona) Fenoxibenzamina	Reserpina Tetrabenazina

E, epinefrina; ISO, isoprenalina; NE, norepinefrina.

^aA anfetamina é transportada lentamente, de modo que atua como substrato e também como um inibidor da captura de norepinefrina (noradrenalina). Para detalhes, ver Gainetdinov & Caron (2003).

seletivo para norepinefrina, com alta afinidade e velocidade máxima de captura pequena, e é importante na manutenção dos estoques liberáveis de norepinefrina. O EMT tem menor afinidade e maior capacidade de transporte do que o NET, e transporta epinefrina e isoprenalina, bem como norepinefrina. Os efeitos de vários fármacos importantes que agem em neurônios noradrenérgicos dependem de sua capacidade ou de inibir o NET ou de entrar na terminação nervosa com o seu auxílio. A Tabela 14.2 resume as propriedades das capturas neuronal e extraneuronal.

DEGRADAÇÃO METABÓLICA DAS CATECOLAMINAS

As catecolaminas endógenas e exógenas são metabolizadas principalmente por duas enzimas: *monoamino-oxidase* (MAO) e *catecol-O-metil transferase* (COMT). A MAO (a qual existem duas isoformas distintas, MAO-A e MAO-B; Caps. 38 e 46) ocorre no interior das células, ligada à membrana externa das mitocôndrias. Ela é abundante nas terminações nervosas noradrenérgicas, mas também é encontrada em muitos outros locais, tais como fígado e epitélio intestinal. A MAO converte catecolaminas em seus aldeídos correspondentes,³ que, na periferia, são rapidamente metabolizados pela *aldeído desidrogenase* ao ácido carboxílico correspondente (a norepinefrina dá origem ao 3,4-di-hidroxi-fenilglicol; Fig. 14.4). A MAO pode também oxidar outras monoaminas, entre as quais dopamina e 5-HT. Ela é inibida por vários fármacos (Tabela 14.3), que são usados principalmente por seus efeitos no sistema nervoso central, onde essas três aminas têm funções transmissoras (Cap. 38). Esses fármacos têm efeitos adversos importantes, que estão relacionados com distúrbios da trans-

missão adrenérgica periférica. No interior dos neurônios simpáticos, a MAO controla o conteúdo de dopamina e norepinefrina, e o estoque liberável de norepinefrina aumenta caso a enzima seja inibida. A MAO e seus inibidores são discutidos com mais detalhamento no Capítulo 46.

A segunda mais importante via para o metabolismo de catecolaminas envolve a metilação, pela COMT, de um dos grupos hidroxila do catecol, produzindo um derivado metoxi. A COMT está ausente nos neurônios noradrenérgicos, mas é encontrada na medula da suprarrenal e em muitas outras células e tecidos. O produto final formado pela ação sequencial de MAO e COMT é o 3-metoxi-4-hidroxi-fenilglicol (MHPG; Fig. 14.4). Esse composto é parcialmente conjugado a derivados sulfato ou glicuronídeo, que são eliminados na urina, mas a sua maioria é convertida a *ácido vanililmandélico* (VMA; Fig. 14.4) e eliminado na urina nessa forma.⁴ Em pacientes com tumores do tecido cromafim que secretam essas aminas (uma causa rara de hipertensão arterial), a eliminação urinária de VMA encontra-se acentuadamente aumentada, sendo utilizada como teste diagnóstico para essa condição.

Na periferia, nem MAO ou COMT são primariamente responsáveis pelo término da ação do transmissor, sendo que a maior parte da norepinefrina liberada é rapidamente recaptada pelo NET. As catecolaminas circulantes são sequestradas e inativadas por uma combinação de NET, EMT e COMT, e a importância relativa de cada processo varia de acordo com o agente envolvido. Assim, a norepinefrina circulante é removida principalmente pelo NET, enquanto a epinefrina é mais dependente do EMT. Por sua vez, a isoprenalina não é substrato para o NET, sendo removida por uma combinação de EMT e COMT.

³Os metabólitos aldeído são potencialmente neurotóxicos; considera-se que podem ter participação em certas doenças degenerativas do SNC (Cap. 39).

⁴As quantidades de MHPG e VMA eliminadas são frequentemente interpretadas como um reflexo da liberação de norepinefrina pelos neurônios simpáticos e neurônios do sistema nervoso central, respectivamente, mas atualmente acredita-se que essa interpretação não é confiável (Eisenhofer *et al.*, 2004).

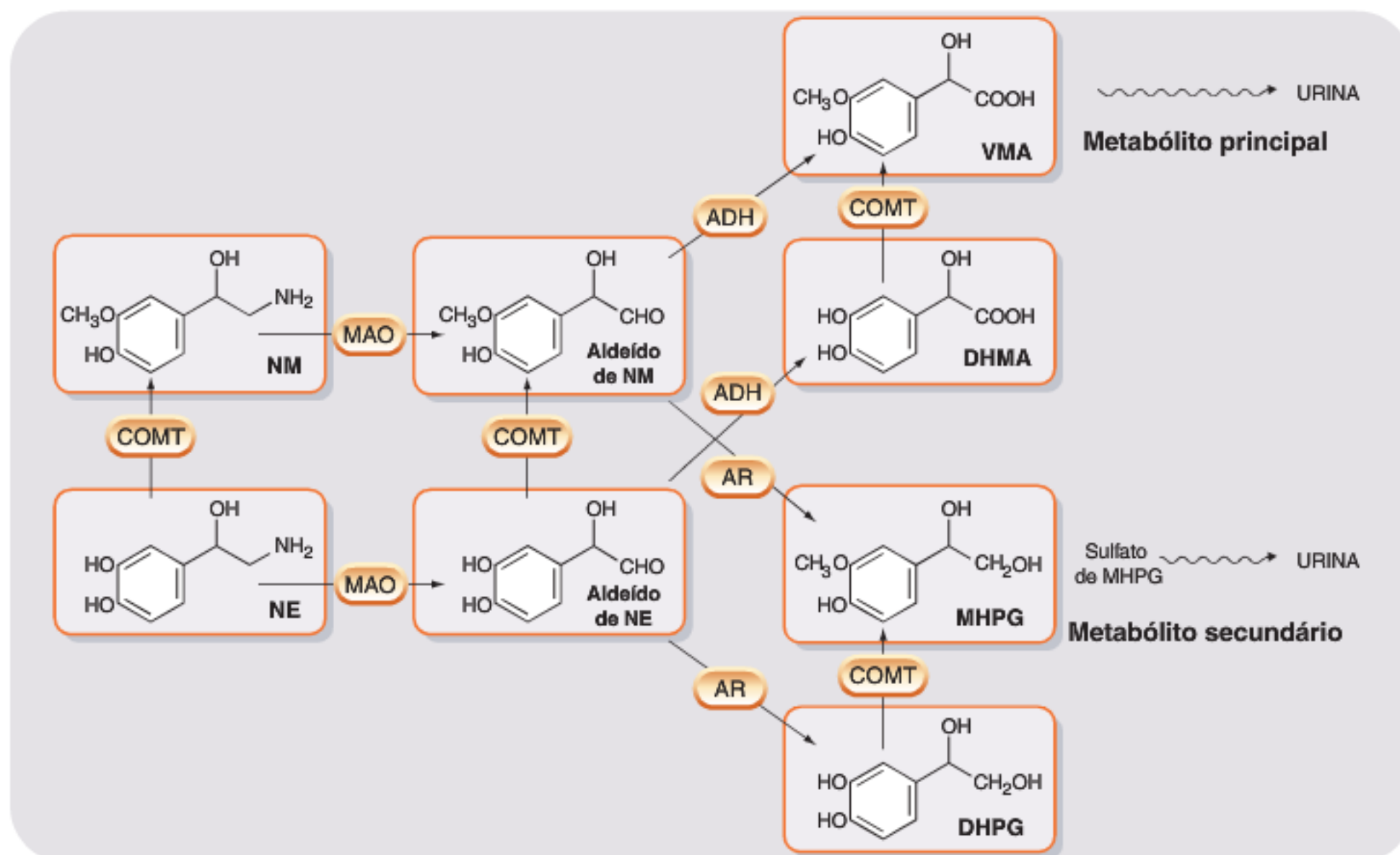


Fig. 14.4 As principais vias do metabolismo da norepinefrina. O ramo oxidativo (catalisado pela ADH) predomina, produzindo VMA como o principal metabólito urinário. O ramo redutor (catalisado pela AR) produz o metabólito menos abundante, MHPG, que é conjugado ao sulfato de MHPG antes de ser eliminado. ADH, aldeído desidrogenase; AR, aldeído redutase; COMT, catecol-O-metiltransferase; DHMA, ácido 3,4-dihidroxi-5-metoxifenilglicol; DHPG, 3,4-dihidroxi-5-metoxifenilglicol; MAO, monoamino-oxidase; MHPG, 3-metoxi-4-hidroxi-5-metoxifenilglicol; NE, norepinefrina; NM, normetanefrina; VMA, ácido vanililmandélico.

Transmissão noradrenérgica



- A síntese do transmissor envolve o seguinte:
 - A L-tirosina é convertida em di-hidroxi-fenilalanina (dopa) pela tirosina hidroxilase (etapa limitante). A tirosina hidroxilase ocorre apenas em neurônios catecolaminérgicos.
 - A dopa é convertida em dopamina pela dopa descarboxilase.
 - A dopamina é convertida em norepinefrina pela dopamina β-hidroxilase (DBH), localizada nas vesículas sinápticas.
 - Na medula da suprarrenal, a norepinefrina é convertida em epinefrina pela feniletanolamina N-metiltransferase.
- Armazenamento do transmissor: a norepinefrina é armazenada em alta concentração nas vesículas sinápticas, juntamente com ATP, cromogranina e DBH, todos os quais são liberados por exocitose. O transporte de norepinefrina para o interior das vesículas ocorre por um transportador sensível a reserpina (VMAT). O conteúdo de norepinefrina no citosol é normalmente baixo, pela presença de monoamino-oxidase nas terminações nervosas.
- A liberação do transmissor ocorre normalmente por exocitose mediada pelo Ca^{2+} a partir de varicosidades presentes na rede terminal. Ocorre liberação não exocitótica em resposta a agentes simpatomiméticos de ação indireta (p. ex., anfetamina), que deslocam a norepinefrina das vesículas. A norepinefrina sai da fenda pela ação do transportador NET (transporte reverso).
- A ação do transmissor é finalizada principalmente pela captura da norepinefrina nas terminações nervosas mediada pelo transportador NET, o qual é bloqueado por fármacos antidepressivos tricíclicos e cocaína.
- A liberação de norepinefrina é regulada por retroalimentação autoinibitória mediada por receptores α_2 -adrenérgicos.
- Ocorre cotransmissão em muitas terminações nervosas noradrenérgicas, sendo o ATP e o neuropeptídeo Y frequentemente coliberados com NE. O ATP medeia a fase inicial da contração da musculatura lisa em resposta à atividade nervosa simpática.

No sistema nervoso central (Cap. 38), a MAO é mais importante como mecanismo de término da ação do transmissor do que na periferia; de fato, camundongos nocaute de MAO apresentam um aumento maior na transmissão noradrenérgica cerebral do que camundongos nocaute de NET, nos quais os estoques neuronais de norepinefrina estão sensivelmente depletados (Gainetdinov & Caron, 2003). O principal produto de eliminação da norepinefrina liberada no cérebro é o MHPG.

FÁRMACOS QUE AGEM SOBRE A TRANSMISSÃO NORADRENÉRGICA

Os efeitos de muitos fármacos clinicamente importantes, particularmente aqueles usados no tratamento de doenças cardiovasculares, respiratórias e psiquiátricas (Caps. 21, 22, 27 e 46), decorrem da interferência na função de neurônios noradrenérgicos ou atuação em receptores adrenérgicos, transportadores, ou enzimas metabolizadoras de catecolaminas. As propriedades dos mais importantes fármacos dessa categoria estão resumidas na Tabela 14.3.

FÁRMACOS QUE AGEM EM RECEPTORES ADRENÉRGICOS

A atividade geral desses fármacos é ditada por sua afinidade, eficácia e seletividade com respeito aos diferentes tipos de receptores adrenérgicos, e intensa atividade de pesquisa é aplicada ao desenvolvimento de fármacos com propriedades direcionadas para indicações clínicas específicas. Como resultado, a farmacopeia é rica em ligantes de receptores adrenérgicos. Com efeito, muitas necessidades clínicas são contempladas por fármacos que relaxam a musculatura lisa em diferentes órgãos do corpo⁵ e aqueles que bloqueiam os efeitos estimulantes cardíacos do sistema nervoso simpático; por outro lado, a estimulação cardíaca é em geral um fenômeno indesejável.

De modo geral, os agonistas de receptores β -adrenérgicos são úteis como relaxantes da musculatura lisa (especialmente nas vias aéreas), enquanto os antagonistas β -adrenérgicos (usualmente denominados β -bloqueadores) são usados principalmente em função de seus efeitos cardiodepressores. Os antagonistas de receptores α -adrenérgicos são usados principalmente em indicações cardiovasculares, em virtude de seus efeitos vasodilatadores, e também para o tratamento de hiperplasia prostática. Os agonistas α -adrenérgicos têm utilidade clínica restrita.

AGONISTAS DE RECEPTORES ADRENÉRGICOS

Exemplos de agonistas de receptores adrenérgicos (também conhecidos como fármacos *simpatomiméticos de ação direta*) são dados na Tabela 14.1, e as características dos fármacos individuais estão resumidas na Tabela 14.3.

Efeitos

Os principais efeitos fisiológicos mediados pelos diferentes tipos de receptores adrenérgicos estão resumidos na Tabela 14.1.

Musculatura lisa

Todos os tipos de músculo liso, exceto do trato gastrointestinal, contraem-se em resposta à estimulação dos receptores α_1 -adrenérgicos, através da ativação do mecanismo de transdução de sinal descrito no Capítulo 4.

⁵E, pelo contrário, a contração da musculatura lisa geralmente não é bem-vinda. Esta afirmativa genérica não deve ser tomada em termos rígidos, porém as exceções (tais como descongestionantes nasais e fármacos de ação oftálmica) são surpreendentemente poucas.

Quando agonistas α -adrenérgicos são administrados por via sistêmica a animais experimentais ou seres humanos, a ação mais importante é no músculo liso vascular, particularmente na pele e nos leitos vasculares esplâncnicos, que sofrem forte constrição. As grandes artérias e veias, assim como as arteríolas, são também contraídas, resultando em diminuição da complacência vascular, aumento da pressão venosa central e aumento da resistência periférica, tudo contribuindo para aumento da pressão arterial sistólica e diastólica e aumento do trabalho cardíaco. Alguns leitos vasculares (p. ex., cerebral, coronariano e pulmonar) são relativamente pouco afetados.

No animal inteiro, os reflexos barorreceptores são ativados pelo aumento na pressão arterial produzido por agonistas α -adrenérgicos, causando bradicardia reflexa e inibição da respiração.

Os agonistas α -adrenérgicos estimulam também a musculatura lisa dos canais deferentes, da cápsula esplênica e dos músculos levantadores da pálpebra (ou membrana nictitante, em algumas espécies), e esses órgãos frequentemente são usados em estudos farmacológicos.

Os receptores α -adrenérgicos envolvidos na contração da musculatura lisa são principalmente do tipo α_1 , embora o músculo liso vascular possua tanto receptores α_1 como α_2 . Parece que os receptores α_1 situam-se próximos aos locais de liberação (sendo principalmente responsáveis pela vasoconstrição mediada por neurônios), enquanto os receptores α_2 localizam-se em outras partes sobre a superfície da fibra muscular, sendo ativados pelas catecolaminas circulantes.

A estimulação dos receptores β causa relaxamento da maioria dos tipos de musculatura lisa, por aumento da formação de AMPc (Cap. 4). Além disso, a ativação dos receptores β aumenta a extrusão de Ca^{2+} e a ligação intracelular do Ca^{2+} , e ambos os efeitos atuam no sentido de reduzir a concentração intracelular de Ca^{2+} .

O relaxamento é geralmente produzido por receptores β_2 -adrenérgicos, embora o receptor responsável por esse efeito na musculatura lisa gastrointestinal não seja claramente β_1 nem β_2 . No sistema vascular, a vasodilatação mediada por receptores β_2 é (em particular na espécie humana) principalmente dependente de endotélio e mediada pela liberação de óxido nítrico (Cap. 20). Ocorre em muitos leitos vasculares e é especialmente acentuada no músculo esquelético.

O potente efeito inibitório do sistema simpático sobre a musculatura lisa gastrointestinal é produzido por ambos receptores, α e β -adrenérgicos. Esse tecido é incomum, dado o fato de os receptores α causarem relaxamento na maioria das localizações. Parte do efeito é devido à estimulação de receptores α_2 pré-sinápticos (ver adiante), que inibem a liberação de transmissores excitatórios (p. ex., acetilcolina) de neurônios intramurais, mas há também receptores α nas células musculares, cuja estimulação hiperpolariza a célula (pelo aumento da permeabilidade da membrana ao K^+) e inibe o disparo de potenciais de ação. A ativação dos receptores α -adrenérgicos causa contração dos esfíncteres do trato gastrointestinal.

A musculatura lisa brônquica é relaxada pela ativação dos receptores β_2 -adrenérgicos, e agonistas seletivos dos receptores β_2 são importantes no tratamento da asma (Cap. 27). O músculo liso uterino responde de modo semelhante, e esses fármacos também são usados para retardar o trabalho de parto prematuro (Cap. 34).

Os receptores α_1 -adrenérgicos também medeiam uma resposta trófica de longa duração, estimulando a proliferação da musculatura lisa em vários tecidos, como por exemplo nos vasos sanguíneos e na próstata, fato que é de importância em patologia. A *hiperplasia prostática benigna* (Cap. 34) é comumente tratada com antagonistas α -adrenérgicos (veja o quadro clínico na p. 187). Esse efeito é provavelmente devido à "intercomunicação" (*cross-talk*) entre o receptor α_1 -adrenérgico e as vias de sinalização de fatores de crescimento (Cap. 3).

Tabela 14.3 Sumário dos fármacos que afetam a transmissão noradrenérgica

Tipo	Fármaco ^a	Ação principal	Usos/ função	Efeitos adversos	Aspectos farmacocinéticos	Notas
Agonistas adrenérgicos	Norepinefrina ^b	Agonista α/β	Não usada clinicamente Transmissor em neurônios pós-ganglionares simpáticos, e no SNC. Hormônio da medula da suprarrenal	Hipertensão, vasoconstrição, taquicardia (ou bradicardia reflexa), arritmias ventriculares	Mal absorvida por via oral Remoção rápida pelos tecidos Metabolizada pela MAO e COMT $t_{1/2}$ plasmático ~2 min	—
	Epinefrina ^b	Agonista α/β	Asma (tratamento de emergência), choque anafilático, parada cardíaca Adicionada a soluções anestésicas locais Principal hormônio da medula da suprarrenal	Como norepinefrina	Como norepinefrina Administrada por via i.m. ou s.c.	Ver Cap. 27
	Isoprenalina	Agonista β (não seletivo)	Asma (obsoleto) Não é uma substância endógena	Taquicardia, arritmias	Alguma captação tecidual, seguida de inativação (COMT) $t_{1/2}$ plasmático ~2 h	Atualmente substituída pelo salbutamol no tratamento da asma (Cap. 27)
	Dobutamina	Agonista β_1 (não seletivo)	Choque cardiogênico	Arritmias	$t_{1/2}$ plasmática ~2 min Administrada por via i.v.	Ver Cap. 21
	Salbutamol	Agonista β_2	Asma, trabalho de parto prematuro	Taquicardia, arritmias, tremor, vasodilatação periférica	Administrado por via oral ou em aerossol Eliminado principalmente na forma inalterada $t_{1/2}$ plasmático ~4 h	Ver Cap. 27
	Salmeterol	Agonista β_2	Asma	Como salbutamol	Administrado em aerossol Longa ação	Formoterol é similar
	Terbutalina	Agonista β_2	Asma Inibição do parto	Como salbutamol	Mal absorvida por via oral Administrada em aerossol Eliminada principalmente na forma inalterada $t_{1/2}$ plasmático ~4 h	Ver Cap. 27
	Clembuterol	Agonista β_2	Ação "anabólica" para aumentar a força muscular Inibição do parto	Como salbutamol	Ativo por via oral Ação prolongada	Uso ilícito no esporte
	Ritodrina	Agonista β_2	Inibição do parto	Como salbutamol	Mal absorvida por via oral; administrada por via i.v.	Raramente usada
	Fenilefrina	Agonista α_1	Descongestão nasal	Hipertensão, bradicardia reflexa	Administrada por via intranasal Metabolizada pela MAO $t_{1/2}$ plasmático curto	—
	Metoxamina	Agonista α (não seletivo)	Descongestão nasal	Como fenilefrina	Administrada por via intranasal $t_{1/2}$ plasmático ~1 h	—
	Clonidina	Agonista parcial α_2	Hipertensão, enxaqueca	Sonolência, hipotensão ortostática, edema e ganho de peso, hipertensão de rebote	Bem absorvida por via oral Eliminada na forma inalterada e como conjugado $t_{1/2}$ plasmático ~12 h	Ver Cap. 21
Agentes simpatomiméticos de ação indireta	Tiramina	Liberação de NE	Nenhum uso clínico Presente em vários alimentos	Como norepinefrina	Normalmente destruída pela MAO no intestino Não penetra no cérebro	Ver Cap. 46
	Anfetamina	Liberação de NE, inibidor da MAO, inibidor do NET, estimulante do SNC	Usada como estimulante do SNC na narcolepsia, também (paradoxalmente) em crianças hiperativas Supressor do apetite Droga de abuso	Hipertensão, taquicardia, insônia Psicose aguda com superdosagem Dependência	Bem absorvida oralmente Penetra livremente no cérebro Eliminada inalterada na urina $t_{1/2}$ plasmático ~12 h, dependendo do fluxo urinário e do pH	Ver Cap. 47 Metilfenidato e atomoxetina são similares (usados para efeitos no SNC; Cap. 47)
	Efedrina	Liberação de NE, agonista β , fraco estimulante do SNC	Descongestão nasal	Como anfetamina, mas menos pronunciados	Similar à anfetamina	Contraindicada se há uso de inibidores da MAO

Tabela 14.3 (cont.) Sumário dos fármacos que afetam a transmissão noradrenérgica

Tipo	Fármaco*	Ação principal	Usos/ função	Efeitos adversos	Aspectos farmacocinéticos	Notas
Antagonistas de receptores α-adrenérgicos	Fenoxibenzamina	Antagonista α (não seletivo, irreversível) Inibidor da captura 1	Feocromocitoma	Hipotensão postural, rubores, taquicardia, congestão nasal, impotência	Absorvida oralmente $t_{1/2}$ plasmático ~12 h	Ação persiste além da presença do fármaco no plasma, por causa da ligação covalente ao receptor Tolazolina é similar
	Fentolamina	Antagonista α (não seletivo), vasodilatador	Raramente usada	Como fenoxibenzamina	Geralmente administrada por via i.v. Metabolizada no fígado $t_{1/2}$ plasmático ~2 h	
	Prazosina	Antagonista α_1	Hipertensão	Como fenoxibenzamina	Absorvida por via oral Metabolizada no fígado $t_{1/2}$ plasmático ~4 h	Doxazosina e terazosina são similares, mas de ação mais prolongada Ver Cap. 22
	Tansulosina	Antagonista α_1 ("uroseletivo")	Hiperplasia prostática	Falha da ejaculação	Absorvida por via oral $t_{1/2}$ plasmático ~5 h	Seletiva para receptor α_{1A} -adrenérgico Idazoxano é similar
	Ioimbina	Antagonista α_2	Não usada clinicamente Tida como afrodisíaca	Excitação, hipertensão	Absorvida por via oral Metabolizada no fígado $t_{1/2}$ plasmático ~4 h	
	Propranolol	Antagonista β (não seletivo)	Angina, hipertensão, arritmias cardíacas, ansiedade, tremores, glaucoma	Broncoconstrição, insuficiência cardíaca, extremidades frias, fadiga e depressão, hipoglicemia	Extenso metabolismo pré-sistêmico Cerca de 90% ligam-se a proteínas plasmáticas $t_{1/2}$ plasmático ~4 h	Timolol é similar e usado principalmente para tratar o glaucoma Ver Cap. 21
	Alprenolol	Antagonista β (não seletivo) (agonista parcial)	Como propranolol	Como propranolol	Absorvido por via oral Metabolizado no fígado $t_{1/2}$ plasmático ~4 h	Oxprenolol e pindolol são similares Ver Cap. 21
	Metoprolol	Antagonista β_1	Angina, hipertensão, arritmias	Como propranolol, menor risco de broncoconstrição	Absorvido por via oral Metabolizado principalmente no fígado $t_{1/2}$ plasmático ~3 h	Atenolol é similar, com meia-vida mais longa. Ver Cap. 21
	Nebivolol	Antagonista β_1 Aumenta a transmissão mediada por óxido nítrico	Hipertensão	Fadiga, cefaleia	Absorvido por via oral $t_{1/2}$ ~10 h	—
	Butoxamina	Antagonista β_2 seletivo Agonista α fraco	Nenhum uso clínico	—	—	—
Antagonistas α/β mistos	Labetalol	Antagonista α/β	Hipertensão durante a gravidez	Hipotensão postural, broncoconstrição	Absorvido por via oral Conjugado no fígado $t_{1/2}$ plasmático ~4 h	Capítulos 18 e 19
	Carvedilol	Antagonista β/α_1	Insuficiência cardíaca	Como outros β -bloqueadores Agravamento inicial da insuficiência cardíaca Insuficiência renal	Absorvido por via oral $t_{1/2}$ ~10 h	Ações adicionais podem contribuir para os benefícios clínicos Ver Cap. 21
Fármacos que afetam a síntese de NE	α -Metil-p-tirosina	Inibe a tirosina hidroxilase	Ocasionalmente usada no feocromocitoma	Hipotensão, sedação	—	—
	Carbidopa	Inibe a dopa descarboxilase	Usada como adjuvante da levodopa para prevenir efeitos periféricos	—	Absorvida por via oral Não penetra no cérebro	Ver Cap. 39
	Metildopa	Precursor de falso transmissor	Hipertensão durante a gravidez	Hipotensão, sonolência, diarreia, impotência, reações de hipersensibilidade	Absorvida lentamente por via oral Eliminada inalterada ou como conjugado $t_{1/2}$ plasmático ~6 h	Ver Cap. 22
	Droxidopa	Convertido para NE pela dopa descarboxilase, aumentando assim a síntese e a liberação de NE	Hipotensão ortostática	Não conhecido	Absorvida por via oral Duração da ação ~6 h	Fármaco experimental, atualmente em fase de ensaios clínicos

Tabela 14.3 (cont.) Sumário dos fármacos que afetam a transmissão noradrenérgica

Tipo	Fármaco*	Ação principal	Usos/ função	Efeitos adversos	Aspectos farmacocinéticos	Notas
Fármacos que afetam a liberação de NE	Reserpina	Depleta os estoques de NA por inibição do VMAT	Hipertensão (obsoleto)	Como metildopa Também depressão, parkinsonismo, ginecomastia	Pouco absorvida por via oral Lentamente metabolizada $t_{1/2}$ plasmático ~100 h Eliminada no leite	Efeito anti-hipertensivo desenvolve-se lentamente e persiste quando o fármaco é suspenso
	Guanetidina	Inibe a liberação de NE Causa também depleção de NE e pode lesar neurônios NE irreversivelmente	Hipertensão (obsoleto)	Como metildopa Hipertensão na primeira administração	Pouco absorvida por via oral Eliminada principalmente inalterada na urina $t_{1/2}$ plasmático ~100 h	Ação impedida por inibidores do NET Betanidina e debrisoquina são similares
Fármacos que afetam a captura de NE	Imipramina	Bloqueia a o transportador neuronal (NET) Também tem ação atropina-símile	Depressão	Efeitos adversos atropina-símiles Arritmias cardíacas na superdosagem	Bem absorvida por via oral 95% ligam-se a proteínas plasmáticas Convertida em um metabólito ativo (desmetilimipramina) $t_{1/2}$ plasmático ~4 h	Desipramina e amitriptilina são similares Ver Cap. 46
	Cocaína	Anestésico local; bloqueia o NET estimulante do SNC	Raramente usada como anestésico local Principal droga de abuso	Hipertensão, excitação, convulsões, dependência	Bem absorvida por via oral ou intranasal	Ver Caps. 42 e 47

COMT, catecol-O-metiltransferase; MAO, monoamino-oxidase; NE, norepinefrina.

*Para estruturas químicas, ver Brunton et al. 2006 Goodman and Gilman's pharmacological basis of therapeutics, 11th edn. McGraw-Hill, New York.

*Observe que norepinefrina e epinefrina são os nomes dos fármacos recomendados para noradrenalina e adrenalina, respectivamente.

Terminações nervosas

Receptores adrenérgicos pré-sinápticos estão presentes tanto em terminações nervosas colinérgicas como noradrenérgicas (Caps. 4 e 12). O efeito principal (mediado por α_2) é inibitório, mas também tem sido descrita uma ação facilitadora mais fraca dos receptores β nas terminações nervosas adrenérgicas.

Coração

Através de sua ação em receptores β_1 -adrenérgicos, as catecolaminas exercem um potente efeito estimulante sobre o coração (Cap. 21). Tanto a frequência cardíaca (*efeito cronotrópico*) quanto a força de contração (*efeito inotrópico*) são aumentadas, resultando em expressivo aumento do débito cardíaco e do consumo de oxigênio pelo coração. A eficiência cardíaca (Cap. 21) é reduzida. As catecolaminas podem também causar distúrbios no ritmo cardíaco, culminando em fibrilação ventricular. (Conquanto paradoxal, o uso de epinefrina é também importante para o tratamento de parada por fibrilação ventricular, assim como outras formas de parada cardíaca — Cap. 21, Tabela 21.1, p. 255.) No coração normal a dose necessária para causar arritmia acentuada é maior do que aquela que produz os efeitos inotrópicos e cronotrópicos, mas em condições isquêmicas as arritmias são produzidas muito mais facilmente. A Figura 14.5 mostra o padrão geral das respostas cardiovasculares a infusões de catecolaminas no ser humano, refletindo suas ações conjuntas no coração e no sistema vascular.

A ativação dos receptores β_1 e α_1 causa hipertrofia cardíaca, provavelmente por um mecanismo similar ao da hipertrofia da musculatura lisa vascular e prostática. Esse fato pode ser importante na fisiopatologia da hipertensão e da insuficiência cardíaca, condições associadas a excesso de atividade simpática (Cap. 21).

Metabolismo

As catecolaminas favorecem a conversão dos estoques energéticos (glicogênio e gordura) em combustíveis facilmente disponíveis (glicose e ácidos graxos livres) e causam aumento na concentração plasmática destes últimos. Os pormenores dos mecanismos bioquímicos (ver revisão de Nonogaki, 2000) variam conforme a espécie, mas na maioria dos casos os efeitos sobre o metabolismo de carboidratos em fígado e músculo (Fig. 14.6) são mediados através por receptores β_1 (embora a liberação de glicose hepática possa também ser produzida por agonistas α), e a estimulação da lipólise é produzida por receptores β_3 (Tabela 14.1). A ativação de receptores α_2 inibe a secreção de insulina, efeito este que contribui adicionalmente para a hiperglicemia. Além disso, a produção de *leptina* pelo tecido adiposo (Cap. 31) é também inibida. A hiperglicemia induzida pela epinefrina em seres humanos é bloqueada completamente por uma combinação de antagonistas α e β , mas não por qualquer deles separadamente. Agonistas seletivos de receptores β_3 (p. ex., BRL 37344) têm sido desenvolvidos para possível tratamento da obesidade, mas sua ação é muito transitória para serem clinicamente úteis.

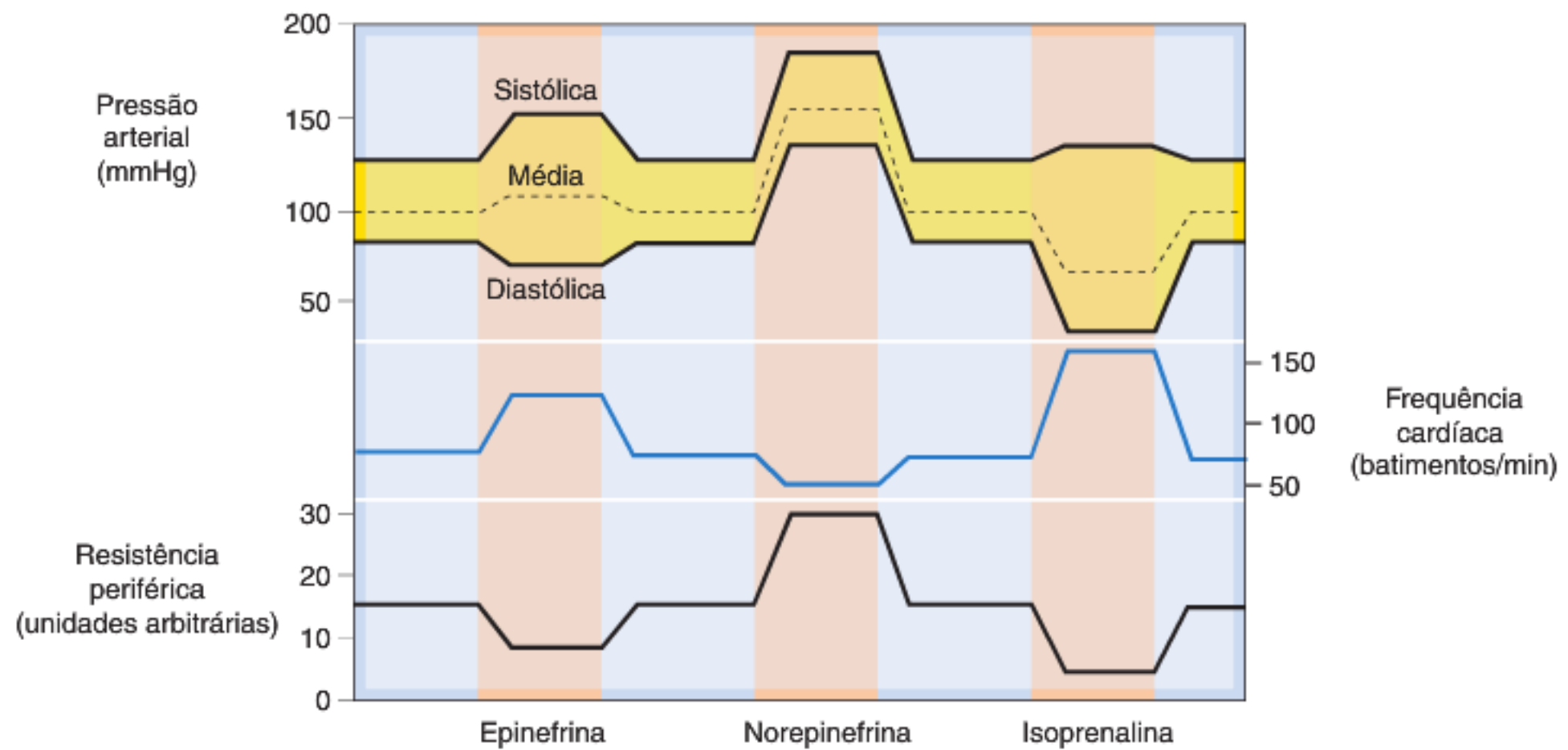


Fig. 14.5 Representação esquemática dos efeitos cardiovasculares de infusões intravenosas de epinefrina, norepinefrina e isoprenalina em seres humanos. A norepinefrina (agonista predominantemente α) causa vasoconstrição e pressão sistólica e diastólica aumentadas, com uma bradicardia reflexa. A isoprenalina (agonista β) é um vasodilatador, mas produz expressivo aumento de força e frequência cardíacas. A pressão arterial média cai. A epinefrina combina ambas ações.

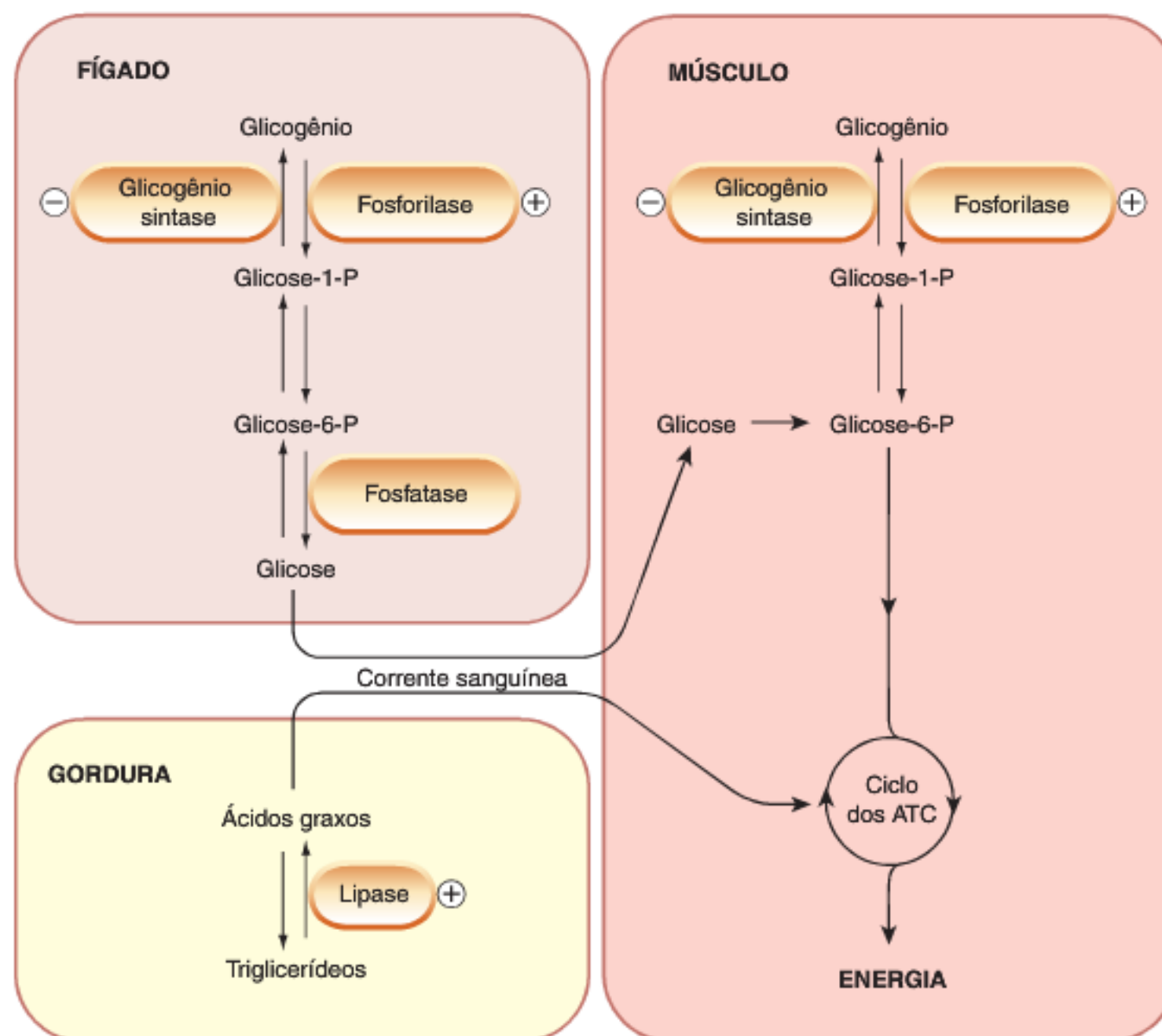


Fig. 14.6 Regulação do metabolismo energético pelas catecolaminas. As principais etapas enzimáticas que são afetadas pela ativação dos receptores β -adrenérgicos estão indicadas pelos sinais + e -, representando estimulação e inibição, respectivamente. O efeito global consiste em mobilização dos estoques de glicogênio e de gordura para suprir as demandas energéticas. ATC, ácidos tricarboxílicos.

Outros efeitos

O músculo esquelético é afetado pela epinefrina, agindo nos receptores β_2 -adrenérgicos, embora o efeito seja muito menos dramático do que sobre o coração. A força de contração das fibras de contração rápida (músculo branco) é aumentada pela epinefrina, particularmente se o músculo estiver fatigado, enquanto a do músculo lento (vermelho) é reduzida. Esses efeitos dependem de ação sobre as proteínas contráteis, mais do que sobre a membrana, mas o mecanismo é pouco compreendido. Em seres humanos, a epinefrina e outros agonistas β_2 causam um tremor intenso, cujos exemplos incluem o tremor que acompanha o medo, a excitação ou o uso excessivo de agonistas β_2 (p. ex., **salbutamol**) no tratamento da asma. O efeito provavelmente decorre de aumento da taxa de disparo dos fusos musculares, acoplado a um efeito sobre a cinética de contração das fibras; esses efeitos combinados produzem instabilidade no controle reflexo do comprimento do músculo. Antagonistas de receptores β -adrenérgicos são eventualmente usados para controlar o tremor patológico. Suspeita-se que a tendência ao desenvolvimento de arritmias cardíacas associadas aos agonistas β_2 seja devida em parte à hipocalcemia causada por aumento da captação de K^+ pela musculatura esquelética. Os agonistas β_2 também causam alterações de longa duração na expressão de proteínas do retículo sarcoplasmático que controlam a cinética da contração, e assim aumentam a velocidade e a força de contração do músculo esquelético (Zhang *et al.*, 1996). O **clenbuterol**, um fármaco "anabólico" usado ilegalmente por atletas para melhorar o desempenho físico (Cap. 58), é um agonista β_2 que age desse modo.

Aparentemente por atuação em receptores β_2 , as catecolaminas inibem a liberação de histamina pelo tecido pulmonar de cobaias e de seres humanos em resposta a um desafio anafilático (Cap. 17).

Os linfócitos e outras células do sistema imunológico também expressam receptores adrenérgicos (principalmente receptores β). A proliferação de linfócitos, a destruição celular mediada por linfócitos e a produção de muitas citocinas são inibidas por agonistas β -adrenérgicos. A importância fisiológica e clínica desses efeitos ainda não foi estabelecida. Para uma revisão dos efeitos do sistema nervoso simpático sobre a função imunológica, ver Elenkov *et al.*, 2000.

Agonistas de receptores adrenérgicos



- A **norepinefrina** e a **epinefrina** mostram relativamente pouca seletividade de receptor.
- Agonistas α_1 seletivos incluem **fenilefrina** e **oximetazolina**.
- Agonistas α_2 seletivos incluem **clonidina** e **α -metilnorepinefrina**. Esses agentes causam queda da pressão sanguínea, em parte por inibição da liberação de norepinefrina e em parte por uma ação central. A **metildopa**, desenvolvida como um fármaco hipotensor (hoje em dia praticamente obsoleto), dá origem à formação do falso mediador metilnorepinefrina.
- Agonistas β_1 seletivos incluem a **dobutamina**. O aumento da contratilidade cardíaca pode ser útil clinicamente, mas todos os agonistas β_1 -adrenérgicos podem causar arritmias cardíacas.
- Agonistas β_2 seletivos incluem **salbutamol**, **terbutalina** e **salmeterol**, usados principalmente na asma por sua ação broncodilatadora.
- Agonistas β_3 seletivos podem ser desenvolvidos para o controle da obesidade.

Usos clínicos dos agonistas de receptores adrenérgicos



- Sistema cardiovascular:
 - parada cardíaca: **epinefrina**
 - choque cardiogênico (Cap. 22): **dobutamina** (agonista β_1)
- Anafilaxia (hipersensibilidade aguda, Caps. 17 e 27): **epinefrina**.
- Sistema respiratório:
 - asma (Cap. 23): agonistas seletivos de receptores β_2 (**salbutamol**, **terbutalina**, **salmeterol**, **formoterol**);
 - descongestão nasal: gotas contendo **xilometazolina** ou **efedrina** para curta duração de uso.
- Outras indicações:
 - **epinefrina**: em associação a anestésicos locais para prolongar sua ação (Cap. 42)
- trabalho de parto prematuro (**salbutamol**; Cap. 34)
 - agonistas α_2 (p. ex., **clonidina**): para reduzir a pressão arterial (Cap. 22) e a pressão intraocular; como fármaco coadjuvante durante a retirada de drogas em dependentes (Cap. 48; Tabela 48.3); para reduzir os rubores da menopausa; e para reduzir a frequência das crises de enxaqueca (Cap. 15).

Usos clínicos

Os principais usos clínicos dos agonistas de receptores adrenérgicos estão resumidos no quadro clínico acima e na Tabela 14.3; entre eles, o mais importante é o uso de agonistas β -adrenérgicos no tratamento da asma (Cap. 27).

ANTAGONISTAS DE RECEPTORES ADRENÉRGICOS

Os principais fármacos estão relacionados na Tabela 14.1, e outras informações são dadas na Tabela 14.3. A maioria dos fármacos é seletiva para os receptores α ou β , e muitos também são seletivos para os subtipos.

Antagonistas de receptores α -adrenérgicos

Os principais grupos de antagonistas de receptores α -adrenérgicos são:

- não seletivos entre os subtipos (p. ex., **fenoxibenzamina**, **fentolamina**)
- α_1 seletivos (p. ex., **prazosina**, **doxazosina**, **terazosina**)
- α_2 seletivos (p. ex., **ioimbina**, **idazoxano**)

Além destes, os *derivados do ergot* (p. ex., **ergotamina**, **di-hidroergotamina**) bloqueiam os receptores α , assim como possuem muitas outras ações, principalmente em receptores 5-HT. Esse grupo é discutido no Capítulo 15. Suas ações sobre receptores α -adrenérgicos são de interesse farmacológico (p. 174), mas não usadas em terapêutica.

Antagonistas α -adrenérgicos não seletivos

A **fenoxibenzamina** não é específica para os receptores α , pois também antagoniza as ações da acetilcolina, histamina e 5-HT. Ela é de longa duração de ação porque se liga covalentemente ao receptor. A **fentolamina** é mais seletiva, mas sua ligação ao receptor é reversível e seus efeitos são de curta duração. Em seres humanos, esses fármacos causam queda na pressão arterial (por causa do bloqueio da vasoconstrição mediada pelos receptores α) e hipotensão postural. O débito cardíaco e a frequência cardíaca são aumentados. Essa é uma resposta reflexa à queda da pressão arterial, mediada através dos receptores β . O bloqueio concomitante dos receptores α_2 tende a aumentar a liberação de norepinefrina, fato este que potencializa a taquicardia reflexa por efeito de qualquer

agente redutor da pressão sanguínea. A fenoxibenzamina conserva um uso restrito (mas vital) no preparo pré-cirúrgico de pacientes com *feocromocitoma* (ver adiante); seu antagonismo irreversível e a depressão resultante no máximo da curva dose-resposta do agonista (Cap. 2, Fig. 2.4, p. 10) são desejáveis em situações em que a manipulação cirúrgica do tumor possa liberar um grande *bolus* de aminas pressoras na circulação.

O **labetalol** e o **carvedilol** são fármacos mistos, que bloqueiam receptores α_1 e β -adrenérgicos, embora clinicamente ajam predominantemente nos receptores β . Muito tem sido discutido sobre o fato de combinarem ambas atividades em uma só molécula. Para um farmacologista, acostumado a colocar a especificidade de ação no topo da lista das virtudes farmacológicas, isso pode parecer mais como um retrocesso do que um avanço. O carvedilol é usado principalmente no tratamento da hipertensão e da insuficiência cardíaca (Caps. 21 e 22); o labetalol é usado no tratamento da hipertensão durante a gravidez.

Antagonistas α_1 seletivos

A **prazosina** foi o primeiro antagonista α_1 seletivo. Atualmente estão disponíveis fármacos similares com meias-vidas mais longas (p. ex., **doxazosina**, **terazosina**), que têm a vantagem de permitir administração em dose diária única. Eles são altamente seletivos para receptores α_1 -adrenérgicos e causam vasodilatação e queda da pressão arterial, porém com menos taquicardia do que os antagonistas α não seletivos, presumivelmente porque não aumentam a liberação de norepinefrina pelas terminações nervosas simpáticas. Pode ocorrer certo grau de hipotensão postural.

Os antagonistas de receptores α_1 causam relaxamento da musculatura lisa do colo da bexiga e da cápsula prostática e inibem a hipertrofia desses tecidos; por isso, são úteis no tratamento da retenção urinária associada à *hipertrofia prostática benigna*. A **tansulosina**, um antagonista dos receptores α_{1A} -adrenérgicos, mostra certa seletividade para a bexiga e causa menos hipotensão do que fármacos como a prazosina, que agem sobre receptores α_{1B} -adrenérgicos, importantes no controle do tônus vascular.

Acredita-se que os receptores α_{1A} participem da hipertrofia patológica não apenas na musculatura lisa vascular e prostática, mas também na hipertrofia cardíaca que ocorre na hipertensão e na insuficiência cardíaca. O uso de antagonistas seletivos α_{1A} para tratar essas condições crônicas está sob investigação.

Antagonistas α_2 seletivos

A **ioimbina** é um alcaloide de ocorrência natural; vários análogos sintéticos foram produzidos, como o **idazoxano**. Esses fármacos são usados experimentalmente para análise de subtipos de receptores α , e a ioimbina, provavelmente em virtude de seu efeito vasodilatador, ganhou notoriedade como afrodisíaca, mas nenhum deles é usado terapeuticamente.

Usos clínicos e efeitos adversos dos antagonistas de receptores α -adrenérgicos

Os principais usos dos antagonistas α -adrenérgicos estão relacionados com as suas ações cardiovasculares e estão resumidos no quadro clínico acima. Esses fármacos já foram tentativamente usados para muitos propósitos, porém suas aplicações clínicas são limitadas. Na hipertensão, os fármacos bloqueadores não seletivos de receptores α -adrenérgicos são insatisfatórios, por causa de sua tendência para produzir taquicardia, arritmias cardíacas e atividade gastrointestinal aumentada. Entretanto, os antagonistas α_1 seletivos (especialmente os compostos com duração de ação mais prolongada, como a **doxazosina** e a **terazosina**) são úteis. Eles não afetam a função cardíaca apreciavelmente, e a hipotensão postural é menos problemática do que com prazosina ou antagonistas α não seletivos. Têm relevância no tratamento da hipertensão grave, em que são adicionados ao tratamento

Antagonistas de receptores α -adrenérgicos



- Fármacos que bloqueiam receptores α_1 e α_2 -adrenérgicos (p. ex., **fenoxibenzamina** e **fentolamina**) já foram empregados para produzir vasodilatação no tratamento de doenças vasculares periféricas, mas esse uso na atualidade está francamente obsoleto.
- Antagonistas α_1 -seletivos (p. ex., **prazosina**, **doxazosina**, **terazosina**) são usados no tratamento da hipertensão. Entre os efeitos indesejáveis estão hipotensão postural e impotência.
- A **ioimbina** é um antagonista seletivo- α_2 . Não é usada clinicamente.
- A **tansulosina** é α_{1A} seletiva e age principalmente no trato urogenital.

Usos clínicos dos antagonistas de receptores α -adrenérgicos



- Hipertensão grave (Cap. 22): antagonistas seletivos de receptores α_1 (p. ex., **doxazosina**) em combinação com outros fármacos.
- Hipertrofia prostática benigna (p. ex., **tansulosina**, um antagonista seletivo de receptores α_{1A}).
- Feocromocitoma: **fenoxibenzamina** (antagonista irreversível) no preparo pré-cirúrgico.

com fármacos de primeira e segunda linhas, mas não são usados como agentes de primeira escolha (Cap. 22). Diferentemente de outros fármacos anti-hipertensivos, esses agentes causam discreta diminuição do colesterol de lipoproteínas de baixa densidade e aumento no de lipoproteínas de alta densidade (Cap. 23), embora a importância clínica desses efeitos, claramente benéficos, seja incerta. Eles são também usados no controle da retenção urinária em pacientes com hipertrofia prostática benigna.

O *feocromocitoma* é um tumor do tecido cromafim secretante de catecolaminas que causa episódios de hipertensão grave. A maneira mais eficaz de controlar a pressão arterial nesses casos é uma combinação de antagonistas α e β -adrenérgicos. O tumor pode ser removido cirurgicamente, sendo essencial bloquear os receptores α e β antes do início da cirurgia, para evitar os efeitos de uma liberação súbita de catecolaminas quando o tumor é manipulado. Uma combinação de fenoxibenzamina e atenolol mostra-se eficaz para esse objetivo.

Antagonistas de receptores β -adrenérgicos

Os antagonistas de receptores β -adrenérgicos constituem um grupo importante de fármacos. Foram descobertos em 1958, 10 anos após Ahlquist ter postulado a existência dos receptores β -adrenérgicos. O primeiro composto, **dicloroisoprenalina**, tinha uma potência bastante baixa e era um agonista parcial. Avanços posteriores conduziram ao **propranolol**, que é um antagonista muito mais potente e puro, que bloqueia igualmente os receptores β_1 e β_2 . As vantagens clínicas potenciais de fármacos que exibem alguma atividade agonista parcial e/ou seletividade para o receptor β_1 levaram ao desenvolvimento do **practolol** (seletivo para receptores β_1 , mas retirado em virtude de sua toxicidade), **oxprenolol** e **alprenolol** (não seletivos e com considerável atividade agonista parcial) e **atenolol** (β_1 seletivo sem atividade agonista). Dois fármacos mais recentes são o **carvedilol** (um antago-

nista β não seletivo que possui adicionalmente atividade bloqueadora sobre receptores α_1) e o **nebivolol** (um antagonista β_1 seletivo que além disso causa vasodilatação por indução da produção de óxido nítrico pelo endotélio; Cap. 20). Esses dois últimos fármacos mostraram-se mais eficazes do que os β -bloqueadores convencionais para o tratamento da insuficiência cardíaca (Cap. 21). As características dos compostos mais importantes estão relatadas na Tabela 14.3. A maioria dos antagonistas de receptores β é inativa sobre os receptores β_2 , de modo que eles não afetam a lipólise.

Efeitos

Os efeitos farmacológicos dos antagonistas β -adrenérgicos podem ser deduzidos pela Tabela 14.1. Os efeitos produzidos em seres humanos dependem do grau de atividade simpática e são discretos nos indivíduos em repouso. Os efeitos mais importantes são no sistema cardiovascular e na musculatura lisa brônquica (Caps. 21, 22 e 27).

No indivíduo em repouso, o propranolol causa pouca mudança na frequência cardíaca, no débito cardíaco ou na pressão arterial, mas reduz o efeito do exercício ou excitação sobre essas variáveis (Fig. 14.7). Os fármacos com atividade agonista parcial, como o oxprenolol, aumentam a frequência de repouso, mas a reduzem durante o exercício. A tolerância máxima ao exercício é consideravelmente reduzida em indivíduos normais, em parte por causa da limitação da resposta cardíaca e em parte porque a vasodilatação mediada pelos receptores β no músculo esquelético é reduzida. O fluxo coronariano é reduzido, mas relativamente menos do que o consumo de oxigênio do miocárdio, de tal modo que a oxigenação do miocárdio é melhorada, efeito este que é importante no tratamento da angina de peito (Cap. 21). Em pessoas normais, a redução da força de contração do coração não é importante, mas pode ter sérias consequências em pacientes com doenças cardíacas (ver adiante).

Um efeito importante, mas de certo modo inesperado, dos antagonistas de receptores β é sua ação anti-hipertensiva (Cap. 22). Os pacientes com hipertensão (porém não em

pessoas normotensas) mostram queda gradual da pressão arterial, que leva alguns dias para se desenvolver plenamente. O mecanismo é complexo e consiste em:

- redução do débito cardíaco
- redução da liberação de renina pelas células justaglomerulares do rim
- ação central, reduzindo a atividade simpática.

O carvedilol e o nebivolol (ver anteriormente) são particularmente eficazes na redução da pressão arterial, por causa de suas propriedades vasodilatadoras adicionais.

O bloqueio do efeito facilitador dos receptores β pré-sinápticos sobre a liberação de norepinefrina (Tabela 14.1) também pode contribuir para o efeito anti-hipertensivo. O efeito anti-hipertensivo dos β -bloqueadores é muito útil clinicamente. Em razão de a vasoconstrição reflexa estar preservada, a hipotensão induzida por exercício e a postural (Cap. 21) são menos problemáticas do que com muitos outros fármacos anti-hipertensivos.

Muitos antagonistas β apresentam efeito antiarrítmico no coração, fato que é de importância clínica (Cap. 21).

A resistência das vias aéreas em indivíduos normais é apenas discretamente aumentada pelos β -bloqueadores, e isso não causa nenhuma consequência. Entretanto, em pessoas asmáticas, os antagonistas β não seletivos (tais como propranolol) podem causar broncoconstrição grave, a qual obviamente não responde às doses usuais de fármacos como salbutamol ou epinefrina. Esse risco é menor com antagonistas β_1 seletivos, porém nenhum é tão seletivo a ponto de permitir que esse risco seja ignorado.

A despeito do envolvimento dos receptores β -adrenérgicos nas ações hiperglicêmicas da epinefrina, os β -bloqueadores só causam alterações metabólicas mínimas em pessoas normais. Eles não afetam o início da hipoglicemia após uma injeção de insulina, mas causam certo retardo da recuperação da glicemia. Em pacientes diabéticos, o uso de antagonistas β aumenta a probabilidade de hipoglicemia induzida por exercício, pois a liberação normal de glicose pelo fígado induzida pela epinefrina é diminuída.

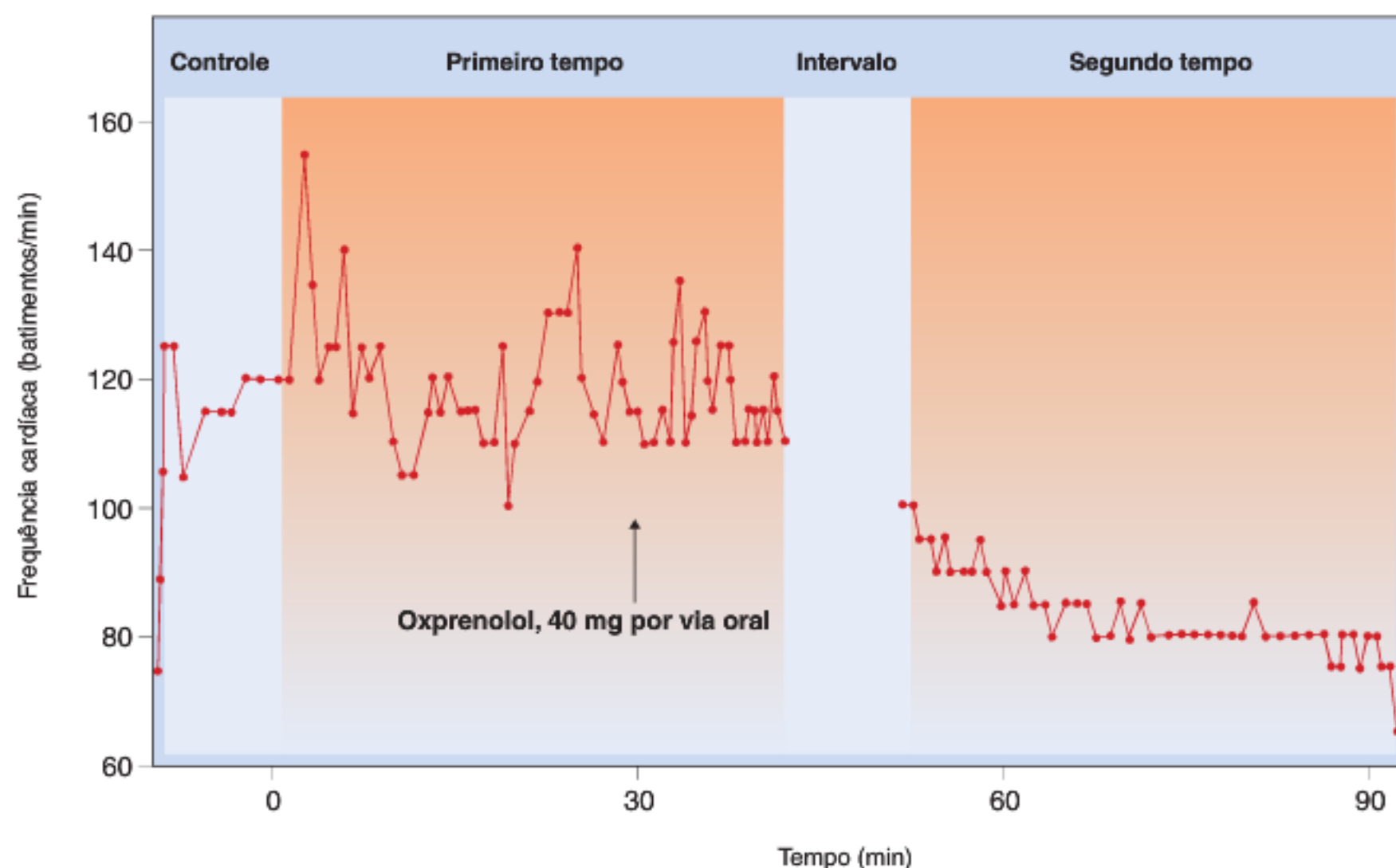


Fig. 14.7 Registro contínuo da frequência cardíaca em um espectador de partida de futebol americano ao vivo, mostrando o efeito do β -bloqueador oxprenolol. (De Taylor S H, Meeran M K 1973 In: Burley et al. (eds) New perspectives in beta-blockade. CIBA Laboratories, Horsham.)

Antagonistas de receptores β -adrenérgicos



- Não seletivos entre receptores β_1 e β_2 -adrenérgicos: **propranolol**, **alprenolol**, **oxprenolol**.
- Seletivos para β_1 : **atenolol**, **nebivolol**.
- O **alprenolol** e o **oxprenolol** têm atividade agonista parcial.
- Muitos usos clínicos (veja quadro clínico).
- Riscos importantes são broncoconstrição e bradicardia com insuficiência cardíaca (possivelmente menos com agonistas parciais).
- Os efeitos colaterais incluem extremidades frias, insônia, depressão, fadiga.
- Alguns mostram eliminação pré-sistêmica rápida e, portanto, reduzida biodisponibilidade.
- Alguns fármacos (p. ex., **labetalol**, **carvedilol**) bloqueiam tanto receptores α como β .

Usos clínicos

Os principais usos dos antagonistas de receptores β -adrenérgicos estão relacionados com seus efeitos no sistema cardiovascular e são discutidos nos Capítulos 21 e 22. Eles estão resumidos no quadro clínico a seguir.

O uso de antagonistas de receptores β na insuficiência cardíaca merece atenção especial, visto que a opinião clínica sobre esse assunto foi completamente modificada em anos recentes. Os pacientes com doenças cardíacas podem depender de um certo grau de atividade simpática sobre o coração para manter um débito adequado; assim, o impedimento dessa atividade pelo bloqueio dos receptores β pode exacerbar a insuficiência cardíaca, razão pela qual o uso desse tipo de fármacos em tais pacientes era considerado de mau alvitre. Fármacos com atividade agonista parcial (p. ex., **oxprenolol**, **alprenolol**) seriam teoricamente vantajosos porque eles podem, por sua própria ação, manter certo grau de ativação do receptor β_1 -adrenérgico e, ao mesmo tempo, atenuar a resposta cardíaca a um aumento da atividade nervosa simpática ou à epinefrina circulante. Entretanto, ensaios clínicos não mostraram uma clara vantagem desses fármacos em termos de redução da incidência de insuficiência cardíaca.

Paradoxalmente, os antagonistas de receptores β -adrenérgicos estão sendo cada vez mais utilizados em doses baixas para o tratamento da insuficiência cardíaca, embora no início haja o perigo de exacerbar o problema. Vários mecanismos podem contribuir, incluindo inibição do efluxo simpático central, efeitos vasodilatadores diretos (ver revisão por Pfeiffer & Stevenson, 1996) e prevenção da hipertrofia cardíaca por interferência em outras vias de sinalização além da via principal do AMPc — um fenômeno ainda mal compreendido. O **carvedilol** é frequentemente usado com esse objetivo.

Efeitos indesejáveis

Os principais efeitos adversos dos antagonistas de receptores β -adrenérgicos resultam de sua capacidade de bloquear esses receptores.

Broncoconstrição. É pouco importante quando há ausência de doença das vias aéreas, mas em pacientes asmáticos o efeito pode ser dramático e ameaçar a vida. É também clinicamente importante em pacientes com outras formas de doença pulmonar obstrutiva (p. ex., bronquite crônica, enfisema).

Depressão cardíaca. Pode ocorrer depressão cardíaca, levando a sinais de insuficiência cardíaca, particularmente em idosos. Pacientes insuficientes tratados com β -bloqueadores (ver anteriormente) frequentemente pioram nas primeiras semanas antes que o efeito benéfico se manifeste.

Usos clínicos dos antagonistas de receptores β -adrenérgicos



- Cardiovasculares (Caps. 21 e 22):
 - angina de peito;
 - infarto do miocárdio;
 - arritmias;
 - insuficiência cardíaca;
 - hipertensão (não são mais de primeira escolha; Cap. 22).
- Outros usos:
 - glaucoma (p. ex., **timolol** em colírio);
 - tireotoxicose (Cap. 33), como adjuvante do tratamento definitivo (p. ex., pré-operatório);
 - ansiedade (Cap. 43), no controle dos sintomas somáticos (p. ex., palpitações, tremor);
 - profilaxia da enxaqueca (Cap. 15);
 - tremor essencial benigno (um distúrbio familiar).

Bradicardia. Este efeito colateral pode levar a bloqueio cardíaco potencialmente fatal e pode ocorrer em pacientes com doença coronariana, particularmente se estiverem sendo tratados com fármacos antiarrítmicos que comprometem a condução cardíaca (Cap. 21).

Hipoglicemia. A liberação de glicose em resposta à epinefrina é um recurso de segurança que pode ser importante em pacientes diabéticos e em outros indivíduos propensos a crises hipoglicêmicas. A resposta simpática à hipoglicemia produz sintomas (especialmente taquicardia) que alertam os pacientes da necessidade urgente de carboidratos (geralmente na forma de uma bebida açucarada). Os β -bloqueadores reduzem esses sintomas, de modo que a hipoglicemia incipiente tem mais probabilidade de não ser percebida pelo paciente. O uso de antagonistas de receptores β geralmente deve ser evitado em pacientes com diabetes mal controlado. Há uma vantagem teórica de usar agentes β_1 seletivos, porque a liberação de glicose pelo fígado é controlada pelos receptores β_2 .

Fadiga. Provavelmente é devida à redução do débito cardíaco e à diminuição da perfusão muscular durante o exercício. Trata-se de uma queixa frequente dos pacientes que usam fármacos β -bloqueadores.

Extremidades frias. Este é um efeito colateral comum, provavelmente devido à perda da vasodilatação mediada pelos receptores β nos vasos cutâneos. Teoricamente, é menos provável que os fármacos β_1 seletivos produzam esse efeito, mas ainda não está claro se isso ocorre na prática.

Outros efeitos colaterais associados aos antagonistas de receptores β -adrenérgicos não são o resultado óbvio do bloqueio desses receptores. Um dos efeitos é a ocorrência de pesadelos, que são observados principalmente com fármacos altamente lipossolúveis que penetram facilmente no cérebro, como o propranolol.

▼ Existem alguns outros fatores que fazem com que um receptor β -adrenérgico seja farmacologicamente mais complexo do que aparenta à primeira vista, e podem ter implicações no uso clínico dos antagonistas β -adrenérgicos.

- Alguns fármacos que atuam nos receptores adrenérgicos possuem características agonistas parciais (Cap. 2), ou seja, bloqueiam os receptores e, portanto, antagonizam as ações dos agonistas plenos, mas eles próprios também possuem certo efeito agonista. Os exemplos incluem a **ergotamina** (receptor α_1) e **clonidina** (receptor α_2). Alguns fármacos que bloqueiam os receptores β (p. ex., **alprenolol**, **oxprenolol**) causam, em condições de repouso, aumento da frequência cardíaca, mas, ao mesmo tempo, opõem-se à taquicardia produzida pela estimulação simpática. Esse fato foi interpretado como um efeito agonista parcial, embora haja evidên-

cias de que outros mecanismos, além da ativação dos receptores β , possam contribuir para a taquicardia.

- Raramente se encontra em seres humanos o alto grau de especificidade de receptor encontrado para alguns compostos em animais de laboratório.
- Embora em corações normais a estimulação cardíaca seja mediada por receptores β_1 , na insuficiência cardíaca (Cap. 21) os receptores β_2 contribuem significativamente.
- Existem evidências de que os agonistas plenos e parciais dos receptores β -adrenérgicos possam atuar não somente através da formação de AMPc, mas também através de outras vias de transdução de sinal (p. ex., a via da proteína quinase ativada por mitógenos [MAP, do inglês, *mitogen-activated protein kinase pathway*]; Cap. 3, e que a contribuição relativa desses sinais é distinta para diferentes fármacos. Além disso, as vias apresentam diferentes níveis de ativação constitutiva, a qual é reduzida por ligantes que funcionam como agonistas inversos. Os antagonistas de receptores β -adrenérgicos usados em clínica diferem em relação a essas propriedades, e os fármacos classificados como agonistas parciais podem, na realidade, ativar uma via ao mesmo tempo em que bloqueiam a outra (Baker *et al.*, 2003).
- Variantes genéticas tanto de receptores β_1 como β_2 ocorrem no ser humano e influenciam os efeitos dos agonistas e antagonistas (Brodde, 2008).

FÁRMACOS QUE AFETAM OS NEURÔNIOS NORADRENÉRGICOS

Este capítulo enfatiza a transmissão simpática periférica. Entretanto, os mesmos princípios são aplicáveis para o sistema nervoso central (Cap. 36), onde muitos dos fármacos aqui mencionados também agem.

FÁRMACOS QUE INTERFEREM NA SÍNTESE DE NOREPINEFRINA

Apenas alguns fármacos clinicamente importantes afetam diretamente a síntese de norepinefrina. Exemplos são α -**metiltirosina**, que inibe a tirosina hidroxilase (usada raramente no tratamento do feocromocitoma), e **carbidopa**, um derivado hidrazina da dopa, que inibe a dopa descarboxilase e é usada no tratamento do parkinsonismo (Cap. 39).

A **metildopa**, um fármaco ainda usado no tratamento da hipertensão durante a gravidez (Cap. 22), é captada por neurônios noradrenérgicos, sendo então convertida no falso transmissor α -metilnorepinefrina. Essa substância não é desaminada dentro do neurônio pela MAO, de modo que ela se acumula e desloca a norepinefrina das vesículas sinápticas. A α -metilnorepinefrina é liberada do mesmo modo que a norepinefrina, mas é menos ativa do que esta última nos receptores α_1 -adrenérgicos e, portanto, é menos eficaz na produção de vasoconstrição. Por outro lado, é mais ativa nos receptores pré-sinápticos (α_2), de tal modo que o mecanismo de retroalimentação autoinibitório passa a operar mais eficientemente do que o normal, reduzindo assim a liberação do transmissor abaixo dos níveis normais. Ambos os efeitos (assim como um efeito central, provavelmente causado pelo mesmo mecanismo celular) contribuem para a ação hipotensora. O fármaco produz efeitos colaterais típicos de fármacos antiadrenérgicos de ação central (p. ex., sedação). A metildopa está associada a um risco de reações hemolíticas de fundo imunológico e hepatotoxicidade, de modo que, hoje em dia, é pouco utilizada, exceto para hipertensão no final da gravidez.

A **6-hidroxi-dopamina** (idêntica à dopamina, exceto pela presença de um grupo hidroxila adicional no anel) é uma neurotoxina do tipo "cavalo de Troia". Ela é captada seletivamente por terminações nervosas noradrenérgicas, onde é convertida a uma quinona reativa que destrói a terminação nervosa, produzindo uma "simpatectomia química". Os corpos celulares sobrevivem, e por fim a inervação simpática se restabelece. O fármaco mostra-se útil para objetivos expe-

rimentais, mas não tem usos clínicos. Se injetado diretamente no cérebro, destrói seletivamente as terminações nervosas que o captam (i. e., dopaminérgicas, noradrenérgicas e adrenérgicas), mas não atinge o cérebro se administrado sistemicamente. A **MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,5-tetra-hidropiridina)**; Cap. 39) é uma neurotoxina seletiva similar.

A **droxidopa** (di-hidroxi-fenilserina, DOPS) está atualmente em estudos para o tratamento de estados hipotensivos associado com redução da síntese de norepinefrina. Pode ser considerada como β -hidroxi-dopa, que é convertida a norepinefrina diretamente pela dopa descarboxilase, contornando a etapa de hidroxilação catalisada pela DBH, a qual normalmente é limitante. Ela aumenta a pressão arterial por aumento da liberação de norepinefrina.

FÁRMACOS QUE AFETAM O ARMAZENAMENTO DE NOREPINEFRINA

A **reserpina** é um alcaloide do arbusto *Rauwolfia*, que foi usado na Índia durante séculos para o tratamento de distúrbios mentais. A reserpina, em concentrações muito baixas, bloqueia o transporte de norepinefrina e outras aminas para o interior das vesículas sinápticas, através de bloqueio do transportador vesicular de monoaminas. A norepinefrina passa a acumular-se então no citoplasma, onde é degradada pela MAO. O conteúdo de norepinefrina dos tecidos cai para níveis tais que a transmissão simpática é bloqueada. A reserpina também causa depleção de 5-HT e dopamina de neurônios no cérebro, onde estas aminas são transmissoras (Cap. 38). Na atualidade, a reserpina é usada apenas experimentalmente, mas já teve uso como fármaco anti-hipertensivo. Seus efeitos centrais, especialmente a depressão, são provavelmente resultantes do comprometimento da transmissão mediada pela norepinefrina e pela 5-HT no cérebro (Cap. 46) e constituem uma séria desvantagem.

FÁRMACOS QUE AFETAM A LIBERAÇÃO DE NOREPINEFRINA

Os fármacos podem afetar a liberação de norepinefrina de quatro principais maneiras:

1. Bloqueando diretamente a liberação ("fármacos bloqueadores de neurônios").
2. Promovendo liberação de norepinefrina na ausência de despolarização da terminação nervosa (fármacos simpatomiméticos de ação indireta).
3. Interagindo com receptores pré-sinápticos que indiretamente inibem ou aumentam a liberação induzida por despolarização. Exemplos são agonistas α_2 (ver anteriormente), angiotensina II, dopamina e prostaglandinas.
4. Aumentando ou diminuindo os estoques disponíveis de norepinefrina (p. ex., reserpina, ver anteriormente; inibidores da MAO, Cap. 46).

FÁRMACOS BLOQUEADORES DE NEURÔNIOS NORADRENÉRGICOS

Os fármacos "bloqueadores de neurônios" (p. ex., **guanetidina**) foram descobertos em meados da década de 1950, quando estavam sendo investigadas alternativas para substituir os bloqueadores ganglionares no tratamento da hipertensão. O principal efeito da guanetidina é inibir a liberação de norepinefrina das terminações nervosas simpáticas. Ela tem pouco efeito na medula da suprarrenal e nenhum nas terminações nervosas que liberam outros transmissores, diferentes da norepinefrina. Fármacos muito similares a ela incluem **bretílio**, **betanidina** e **debrisoquina** (que é de interesse principalmente como ferramenta para estudos sobre o metabolismo de fármacos; Cap. 11).

Efeitos

Os fármacos dessa classe reduzem ou abolem a resposta dos tecidos à estimulação nervosa simpática, mas não afetam (ou podem potencializar) os efeitos da norepinefrina circulante.

O mecanismo de ação da guanetidina sobre a transmissão noradrenérgica é complexa (Broadley, 1996). Sendo um substrato para o NET (ver anteriormente), ela se acumula seletivamente nas terminações nervosas noradrenérgicas. Sua atividade bloqueadora inicial é devida ao bloqueio da condução dos impulsos nas terminações nervosas que seletivamente acumulam o fármaco. Sua ação é impedida por fármacos que bloqueiam o NET, como os *antidepressivos tricíclicos* (Cap. 46).

A guanetidina concentra-se também em vesículas sinápticas por meio do transportador vesicular VMAT, possivelmente interferindo na sua capacidade exocitótica e também deslocando a norepinefrina. Desse modo, ela causa uma depleção gradual e de longa duração da norepinefrina nas terminações nervosas simpáticas, similar ao efeito da reserpina.

Em altas doses, a guanetidina causa dano estrutural aos neurônios noradrenérgicos, provavelmente pelo fato de que as terminações acumulam o fármaco em alta concentração. Isso faz com que ela possa ser usada experimentalmente como uma neurotoxina seletiva.

A guanetidina, a betanidina e a debrisoquina não são mais usadas clinicamente, agora que estão disponíveis fármacos anti-hipertensivos superiores. Embora sejam extremamente eficazes na redução na pressão sanguínea, esses fármacos produzem efeitos adversos graves associados à perda dos reflexos simpáticos. Os mais problemáticos são hipotensão postural, diarreia, congestão nasal e disfunção ejaculatória.

AMINAS SIMPATOMIMÉTICAS DE AÇÃO INDIRETA

Mecanismo de ação e relações estrutura-atividade

Os fármacos mais importantes na categoria de aminas simpatomiméticas de ação indireta são **tiramina**, **anfetamina** e **efedrina**, que são estruturalmente relacionadas com a norepinefrina. Fármacos que agem de modo semelhante e são usados por seus efeitos centrais (Cap. 47) incluem o **metilfenidato** e a **atomoxetina**.

Esses fármacos têm ações apenas discretas sobre os receptores adrenérgicos, mas são suficientemente assemelhados à epinefrina para serem transportados para o interior das terminações nervosas pelo NET. Uma vez no interior das terminações nervosas, eles são internalizados nas vesículas pelo VMAT em troca da norepinefrina, a qual escapa para o citosol. Parte da norepinefrina citosólica é degradada pela MAO, enquanto o restante sai através do NET, em troca pela monoamina exógena, para agir em receptores pós-sinápticos (Fig. 14.8). O processo de liberação não envolve exocitose, e portanto suas ações não necessitam da presença de Ca^{2+} . Eles não são completamente específicos em suas ações e agem em parte por efeito direto em receptores adrenérgicos, em parte inibindo o NET (aumentando assim o efeito da norepinefrina liberada), e em parte ainda inibindo a MAO.

Como seria de esperar, o efeito desses fármacos é fortemente influenciado por outros fármacos que modificam a transmissão noradrenérgica. Assim, a reserpina e a 6-hidroxi-dopamina abolem seus efeitos por depletarem a norepinefrina das terminações nervosas. Por outro lado, os inibidores da MAO potencializam fortemente seus efeitos, pois impedem a inativação do transmissor deslocado das vesículas dentro das terminações. A inibição da MAO aumenta a ação particularmente da tiramina, porque essa substância é em si um substrato para a MAO. Normalmente, a tiramina da dieta é destruída pela MAO na parede intestinal e no fígado antes de alcançar a circulação sistêmica. Esse mecanismo não ocorre quando a MAO está inibida, e assim a

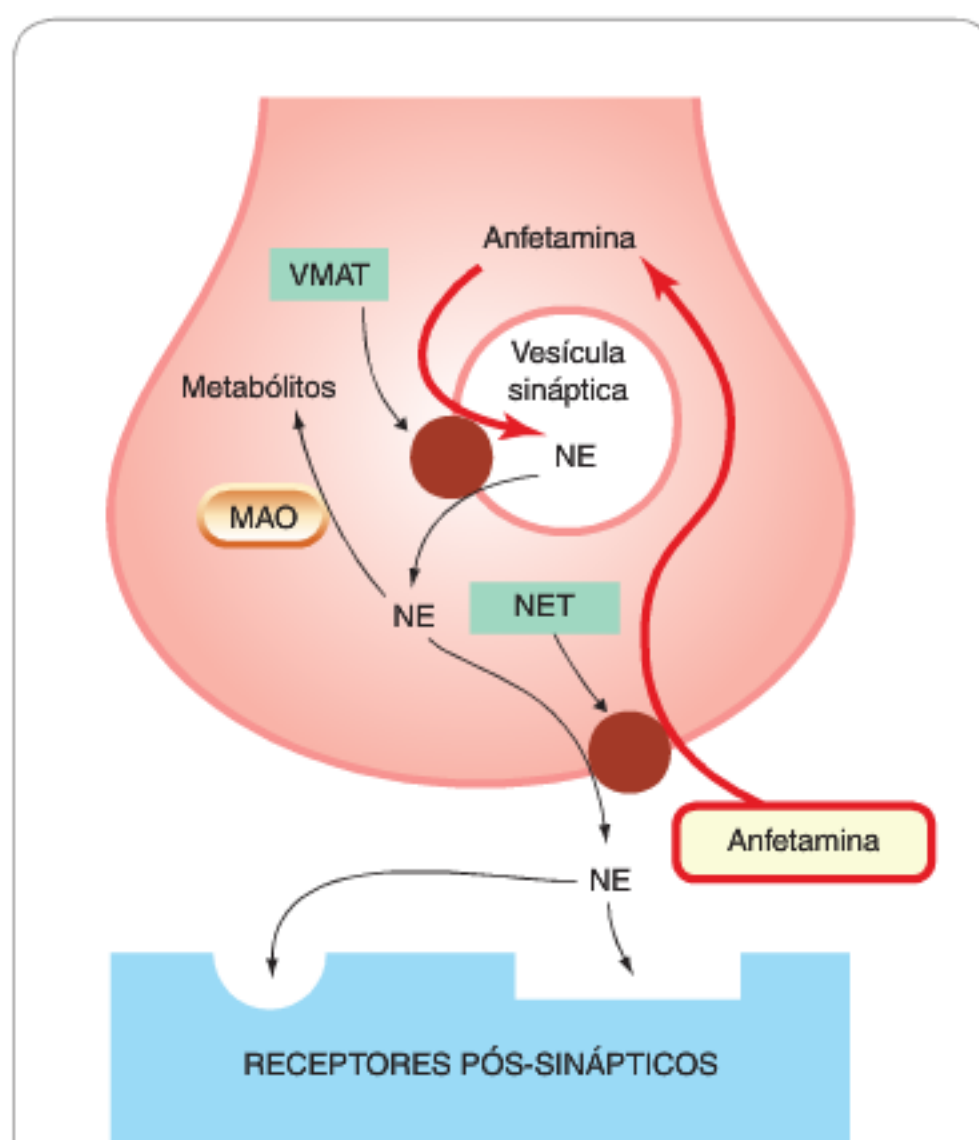


Fig. 14.8 O modo de ação da anfetamina, uma amina simpatomimética de ação indireta. A anfetamina entra na terminação nervosa através do transportador de norepinefrina (NET) e penetra nas vesículas sinápticas via transportador vesicular de monoaminas (VMAT, *vesicular monoamine transporter*), em troca com a NE, que se acumula no citosol. Parte da NE é degradada pela monoaminoxidase (MAO) no interior da terminação nervosa, enquanto outra parte escapa, em troca com a anfetamina através do transportador de norepinefrina, atuando então em receptores pós-sinápticos. A anfetamina também reduz a recaptura de NE através do transportador, potencializando assim a ação da NE liberada.

ingestão de alimentos ricos em tiramina, tais como queijo fermentado (p. ex., Brie maturado), pode então provocar aumento súbito e perigoso da pressão arterial. Os inibidores do NET, tais como a **imipramina** (ver adiante), interferem nos efeitos das aminas simpatomiméticas de ação indireta por bloqueio de sua captura nas terminações nervosas.

Esses fármacos, especialmente a anfetamina, têm importantes efeitos no sistema nervoso central (Cap. 47) que dependem de sua capacidade de liberar não apenas norepinefrina, mas também 5-HT e dopamina das terminações nervosas no cérebro. Uma importante característica dos efeitos das aminas simpatomiméticas de ação indireta consiste no desenvolvimento de acentuada tolerância. Doses repetidas de anfetamina ou tiramina, por exemplo, produzem respostas pressoras progressivamente menores. Isso provavelmente é causado por depleção das reservas liberáveis de norepinefrina. Verifica-se também desenvolvimento de tolerância similar aos efeitos centrais com a administração repetida, explicando, em parte, a tendência da anfetamina e de fármacos relacionados a causarem dependência.

Efeitos

Os efeitos periféricos das aminas simpatomiméticas de ação indireta incluem broncodilatação, aumento da pressão arterial, vasoconstrição periférica, aumento da frequência cardíaca e da força de contração do miocárdio, e inibição da motilidade intestinal. Esses fármacos possuem ações centrais

importantes, que são responsáveis pelo seu significativo potencial de abuso e pelas suas limitadas aplicações terapêuticas (Caps. 47 e 58). Com exceção da efedrina, que ainda é algumas vezes utilizada como descongestionante nasal em virtude de sua ação central bem menor, esses fármacos não são mais usados por causa dos seus efeitos simpatomiméticos periféricos.

INIBIDORES DA CAPTURA DE NOREPINEFRINA

A recaptura da norepinefrina liberada pelo NET constitui o mecanismo mais importante de término de sua ação. Muitos fármacos inibem o NET, e assim aumentam os efeitos tanto da atividade nervosa simpática como da norepinefrina circulante. O NET não é responsável pela remoção da epinefrina circulante, de modo que esses fármacos não afetam as respostas a essa amina.

A principal classe de fármacos cuja ação primária é a inibição do NET é constituída pelos *antidepressivos tricíclicos* (Cap. 46), como, por exemplo, a **imipramina**. Esses fármacos exercem seu principal efeito no sistema nervoso central, mas também causam taquicardia e arritmias cardíacas, refletindo seu efeito periférico sobre a transmissão simpática. A **cocaína**, conhecida principalmente pela sua tendência a causar abuso (Cap. 48) e pela atividade anestésica local (Cap. 42), aumenta a transmissão simpática, causando taquicardia e aumento da

pressão arterial. Seus efeitos centrais de euforia e excitação (Cap. 47) são provavelmente manifestação do mesmo mecanismo de ação no cérebro. A cocaína potencializa fortemente os efeitos da norepinefrina em animais experimentais ou em tecidos isolados, desde que as terminações nervosas simpáticas estejam intactas.

Muitos fármacos que agem principalmente em outras etapas da transmissão simpática também inibem o NET em certo grau, presumivelmente porque a molécula transportadora tem características estruturais em comum com outros sítios de reconhecimento de norepinefrina, tais como receptores e enzimas de degradação.

O transportador extraneuronal de monoaminas (EMT, *extraneuronal monoamine transporter*), que é importante na remoção da epinefrina da circulação sanguínea, não é afetado pela maioria dos fármacos que bloqueiam o NET. Entretanto, é inibido pela **fenoxibenzamina** e também por vários *corticosteroides* (Cap. 26). Essa ação dos corticosteroides pode ter alguma relevância para seus efeitos terapêuticos em condições como a asma, mas é provavelmente de importância menor.

Os principais sítios de ação dos fármacos que afetam a transmissão adrenérgica encontram-se resumidos na Figura 14.9.

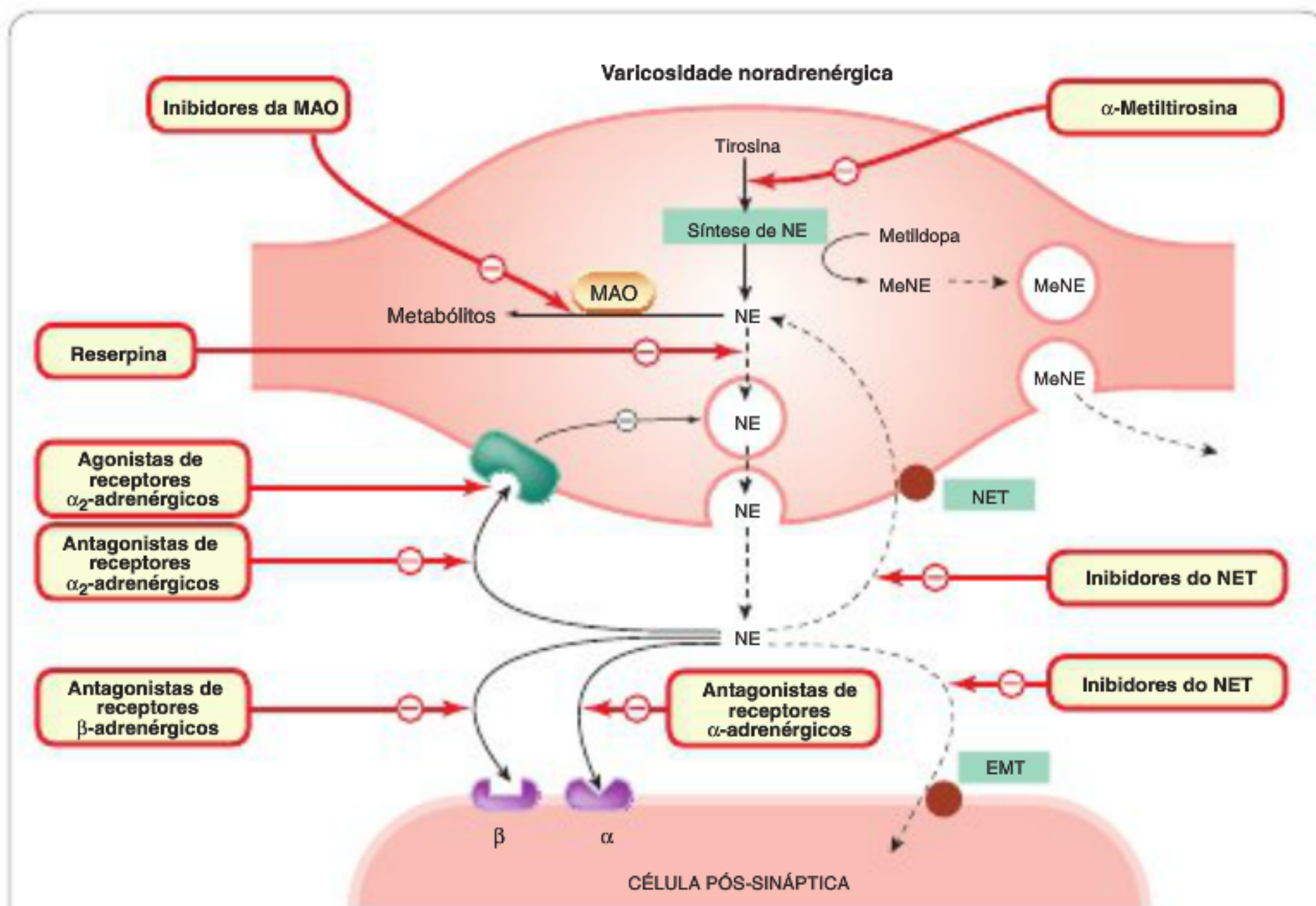


Fig. 14.9 Diagrama geral de uma terminação nervosa noradrenérgica, mostrando os sítios de ação de fármacos. EMT, transportador de monoaminas extraneuronais (*extraneuronal monoamine transporter*); MAO, monoaminoxidase; MeNE, metilnorepinefrina; NE, norepinefrina; NET, transportador neuronal de norepinefrina.

Fármacos que atuam nas terminações nervosas noradrenérgicas



- Fármacos que inibem a síntese de norepinefrina incluem:
 - **α -metiltirosina**: bloqueia a tirosina hidroxilase; não é usada clinicamente;
 - **carbidopa**: bloqueia a dopa descarboxilase e é usada no tratamento do parkinsonismo (Cap. 37); exerce pouco efeito na síntese de norepinefrina.
- A **metildopa** dá origem a um falso transmissor (metilnorepinefrina), que é um agonista α_2 -adrenérgico potente, causando assim uma forte retroalimentação pré-sináptica inibitória (bem como ações centrais). Raramente usada como agente anti-hipertensivo.
- A **reserpina** bloqueia o acúmulo de norepinefrina nas vesículas pelo VMAT, depletando assim os estoques de norepinefrina e bloqueando a transmissão. É eficaz na hipertensão, mas pode causar depressão grave. Clinicamente obsoleta.
- Os fármacos bloqueadores de neurônios noradrenérgicos (p. ex., **guanetidina**, **betanidina**) são seletivamente concentrados nas terminações (captura pelo NET) e em vesículas (captura pelo VMAT) e bloqueiam a liberação do transmissor, parcialmente por ação anestésica local. São eficazes na hipertensão, mas causam efeitos colaterais importantes (hipotensão postural, diarreia, congestão nasal etc.), por isso atualmente são pouco utilizados.
- A **6-hidroxi dopamina** é neurotóxica seletiva para neurônios noradrenérgicos, porque é captada e convertida em um metabólito tóxico. É usada experimentalmente para destruir neurônios noradrenérgicos. Não tem uso clínico.
- As aminas simpatomiméticas de ação indireta (p. ex., **anfetamina**, **efedrina**, **tiramina**) são acumuladas pelo NET e deslocam a norepinefrina das vesículas, permitindo seu escape. O efeito é muito aumentado pela inibição da monoamino-oxidase (MAO), o que pode levar a grave crise hipertensiva após ingestão de alimentos ricos em tiramina por pacientes tratados com inibidores da MAO.
- Os agentes simpatomiméticos de ação indireta são estimulantes do sistema nervoso central. O **metilfenidato** e a **atomoxetina** são usados no tratamento do déficit de atenção com hiperatividade.
- Os fármacos que inibem o NET incluem **cocaína** e fármacos **antidepressivos tricíclicos**. Os efeitos simpáticos são aumentados por tais fármacos.

REFERÊNCIAS E LEITURA ADICIONAL

Geral

- Broadley, K.J., 1996. Autonomic pharmacology. Taylor & Francis, London. (*Livro detalhado*)
- Cooper, J.R., Bloom, F.E., Roth, R.H., 1996. The biochemical basis of neuropharmacology. Oxford University Press, New York. (*Livro clássico excelente*)
- Robertson, D.W. (Ed.), 2004. Primer on the autonomic nervous system. Academic Press, New York. (*Um livro excelente e abrangente em todos os aspectos, incluindo a farmacologia do sistema nervoso autônomo. Não é elementar, apesar do título*)
- Trendelenburg, U., Weiner, N., 1988. Catecholamines. Handbook of experimental pharmacology, vol. 90, parts 1 and 2. Springer-Verlag, Berlin. (*Uma volumosa compilação do conhecimento registrado até a data da publicação*)

Receptores adrenérgicos

- Baker, J.G., Hall, I.P., Hill, S.J., 2003. Agonist and inverse agonist actions of β -blockers at the human β_2 -adrenoceptor provide evidence for agonist-directed signalling. Mol. Pharmacol. 64, 1357–1369. (*Estudos recentes que mostram que os β -bloqueadores diferem quanto à capacidade de ativar e bloquear as vias da proteína quinase ativada por mitógenos e pelo AMPc, o que possivelmente explica por que alguns são melhores que outros no tratamento de doenças cardíacas*)
- Brodde, O., 2008. β_1 - and β_2 -Adrenoceptor polymorphisms and cardiovascular diseases. Fund. Clin. Pharmacol. 22, 107–125. (*Revisão abrangente sobre possíveis influências genéticas na resposta humana a fármacos que atuam nos receptores β -adrenérgicos*)
- Guimaraes, S., Moura, D., 2001. Vascular adrenoceptors: an update. Pharmacol. Rev. 53, 319–356. (*Revisão que descreve os complexos papéis dos diferentes receptores adrenérgicos em vasos sanguíneos*)
- Insel, P.A., 1996. Adrenergic receptors — evolving concepts and clinical implications. New Engl. J. Med. 334, 580–585. (*Excelente revisão que destaca a utilidade prática*)

Neurônios noradrenérgicos

- Bylund, D.B., Eikenberg, D.C., Hieble, J.P., et al., 1994. International Union of Pharmacology nomenclature of adrenoceptors. Pharmacol. Rev. 46, 121–136. (*Racionalização da taxonomia dos receptores adrenérgicos*)
- Cunnane, T.C., 1984. The mechanism of neurotransmitter release from sympathetic nerves. Trends Neurosci. 7, 248–253. (*Ressalta as importantes diferenças existentes entre neurônios adrenérgicos e colinérgicos*)

Elenkov, I.J., Wilder, R.L., Chrousos, G.P., et al., 2000. The sympathetic nerve — an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. Pharmacol. Rev. 52, 595–638. (*Lista detalhada dos efeitos das catecolaminas e do sistema nervoso simpático sobre o sistema imunológico*)

Gainetdinov, R.R., Caron, M.G., 2003. Monoamine transporters: from genes to behaviour. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 43, 261–284. (*Artigo de revisão que enfoca as características dos camundongos transgênicos desprovidos de transportadores de monoaminas específicos*)

Liu, Y., Edwards, R.H., 1997. The role of vesicular transport proteins in synaptic transmission and neural degeneration. Annu. Rev. Neurosci. 20, 125–156. (*Revisão das ideias recentes sobre o papel funcional dos transportadores*)

Lundberg, J.M., 1996. Pharmacology of co-transmission in the autonomic nervous system: integrative aspects on amines, neuropeptides, adenosine triphosphate, amino acids and nitric oxide. Pharmacol. Rev. 48, 114–192. (*Revisão abrangente e informativa*)

Philipp, M., Hein, L., 2004. Adrenergic receptor knockout mice: distinct functions of 9 receptor subtypes. Pharm. Ther. 101, 65–74.

Starke, K., Göthert, M., Kilbinger, H., 1989. Modulation of transmitter release by presynaptic autoreceptors. Physiol. Rev. 69, 864–989. (*Revisão abrangente*)

Outros tópicos

Eisenhofer, G., Kopin, I.J., Goldstein, D.S., 2004. Catecholamine metabolism: a contemporary view with implications for physiology and medicine. Pharmacol. Rev. 56, 331–349. (*Revisão que rejeita numerosas falácias relativas às vias pelas quais as catecolaminas de diferentes fontes são metabolizadas e eliminadas*)

Nonogaki, K., 2000. New insights into sympathetic regulation of glucose and fat metabolism. Diabetologia 43, 533–549. (*Revisão dos complexos efeitos mediados por receptores adrenérgicos sobre o metabolismo em fígado, músculo e tecido adiposo; atualizada, mas não é uma leitura particularmente fácil*)

Pfeffer, M.A., Stevenson, L.W., 1996. β -Adrenergic blockers and survival in heart failure. New Engl. J. Med. 334, 1396–1397. (*Mostra que os bloqueadores β -adrenérgicos em doses baixas podem ser benéficos na insuficiência cardíaca*)

Zhang, K.-M., Hu, P., Wang, S.-W., et al., 1996. Salbutamol changes the molecular and mechanical properties of canine skeletal muscle. J. Physiol. 496, 211–220. (*Registra a surpreendente verificação de que o salbutamol afeta a função muscular por meio de mecanismos que não envolvem receptores*)

15

5-Hidroxitriptamina e a farmacologia da enxaqueca

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Este capítulo discute as funções da 5-hidroxitriptamina (5-HT), que atua como neurotransmissor no cérebro e na periferia, bem como hormônio local. Descrevemos a síntese, o armazenamento e a liberação da 5-HT, os subtipos de receptores, seu papel na fisiopatologia de três distúrbios importantes (enxaqueca, síndrome carcinoide e hipertensão pulmonar) e os numerosos fármacos atualmente em uso, que agem total ou parcialmente sobre os receptores da 5-HT.

5-HIDROXITRIPTAMINA

Esta amina, originalmente detectada em extratos de intestino ("enteroamina") e no soro após a coagulação do sangue ("serotonina"), foi por fim identificada quimicamente como 5-hidroxitriptamina. Atualmente, os termos "5-HT" e "serotonina" são empregados intercambiavelmente. A 5-HT foi encontrada subsequentemente no sistema nervoso central (SNC), e demonstrou-se sua atuação tanto como neurotransmissor quanto como hormônio local no sistema vascular periférico. Este capítulo trata do metabolismo, distribuição e possíveis papéis fisiológicos da 5-HT na periferia, bem como dos diferentes tipos de receptores e dos fármacos que neles atuam. Os Capítulos 38, 45 e 46 trazem mais informações sobre o papel da 5-HT no cérebro e sua relação com distúrbios psiquiátricos, além das ações dos fármacos psicotrópicos. O uso de fármacos que modulam a 5-HT no intestino é tratado no Capítulo 29.

DISTRIBUIÇÃO, BIOSÍNTESE E DEGRADAÇÃO

A 5-hidroxitriptamina ocorre em maiores concentrações em três órgãos:

- *Na parede do intestino.* Mais de 90% do conteúdo total existente no organismo está localizado no interior das células *enterocromafins* intestinais (células endócrinas com propriedades especiais de coloração). Essas células derivam da crista neural e assemelham-se àquelas da medula suprarrenal. São encontradas principalmente no estômago e no intestino delgado, intercaladas com células de mucosa. Parte da 5-HT também é encontrada em células nervosas do plexo mioentérico, onde atua como neurotransmissor excitatório (Caps. 12 e 29).
- *No sangue.* A 5-HT está presente em alta concentração nas plaquetas, que a acumulam a partir do plasma através de um sistema de transporte ativo e a liberam durante a agregação plaquetária em sítios de dano tecidual (Cap. 24).
- *No SNC.* Neste local a 5-HT é um transmissor e está presente em altas concentrações em regiões localizadas do mesencéfalo. Seu papel funcional é discutido no Capítulo 38.

Embora a 5-HT esteja presente na dieta, a maior parte é metabolizada antes de entrar na corrente sanguínea. A 5-HT

endógena é produzida a partir de uma via biossintética similar à via geradora de norepinefrina (norepinefrina; Cap. 14), exceto que o aminoácido precursor é o *triptofano*, em vez da tirosina (Fig. 15.1). O triptofano é convertido a 5-hidroxitriptofano (nas células cromafins e neurônios, mas não nas plaquetas) por ação da enzima *triptofano hidroxilase*, uma enzima própria de células produtoras de 5-HT. O 5-hidroxitriptofano é então descarboxilado a 5-HT por uma *aminoácido descarboxilase* ubíqua que também participa da síntese de catecolaminas (Cap. 14) e de histamina (Cap. 17). As plaquetas (e os neurônios) contam com um mecanismo de captação de 5-HT de alta afinidade; as plaquetas preenchem-se com 5-HT à medida que passam pela circulação intestinal, onde a concentração local é relativamente alta. Os mecanismos de síntese, armazenamento, liberação e captura de 5-HT são muito similares àqueles associados à norepinefrina. Diversos fármacos afetam ambos os processos de forma indiscriminada (Cap. 14), contudo foram desenvolvidos *inibidores seletivos da recaptura de serotonina* (ISRSs) que têm importância terapêutica como ansiolíticos e antidepressivos (Caps. 43 e 46). A 5-HT com frequência é armazenada nos neurônios e células cromafins na forma de cotransmissor, acompanhada de vários hormônios peptídicos, como *somatostatina*, *substância P* ou *polipeptídeo intestinal vasoativo*.

A degradação da 5-HT (Fig. 15.1) ocorre principalmente via desaminação oxidativa, catalisada pela *monoamino-oxidase A*, seguida de oxidação para *ácido 5-hidroxi-indolacético* (5-HIAA), a mesma via catabólica da norepinefrina. O 5-HIAA é eliminado na urina e constitui um indicador da produção de 5-HT no organismo. Esse recurso é utilizado, por exemplo, no diagnóstico da síndrome carcinoide (ver adiante).

EFEITOS FARMACOLÓGICOS

Os efeitos da 5-HT são numerosos e complexos, havendo também variação considerável entre as espécies. Essa com-

Distribuição, biossíntese e degradação da 5-hidroxitriptamina



- Os tecidos ricos em 5-HT são:
 - trato gastrointestinal (células cromafins e neurônios entéricos)
 - plaquetas
 - sistema nervoso central.
- Metabolismo em notável paralelo com o da norepinefrina.
- A 5-HT é formada a partir do triptofano proveniente da dieta, que é convertido a 5-hidroxitriptofano pela triptofano hidroxilase e, em seguida, a 5-HT pela ação de uma carboxilase inespecífica.
- A 5-HT é transportada para o interior das células por um transportador específico de captação de serotonina (SERT, do inglês, *specific serotonin uptake transporter*).
- A degradação ocorre sobretudo por ação da monoamino-oxidase, formando ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA), que é eliminado pela urina.

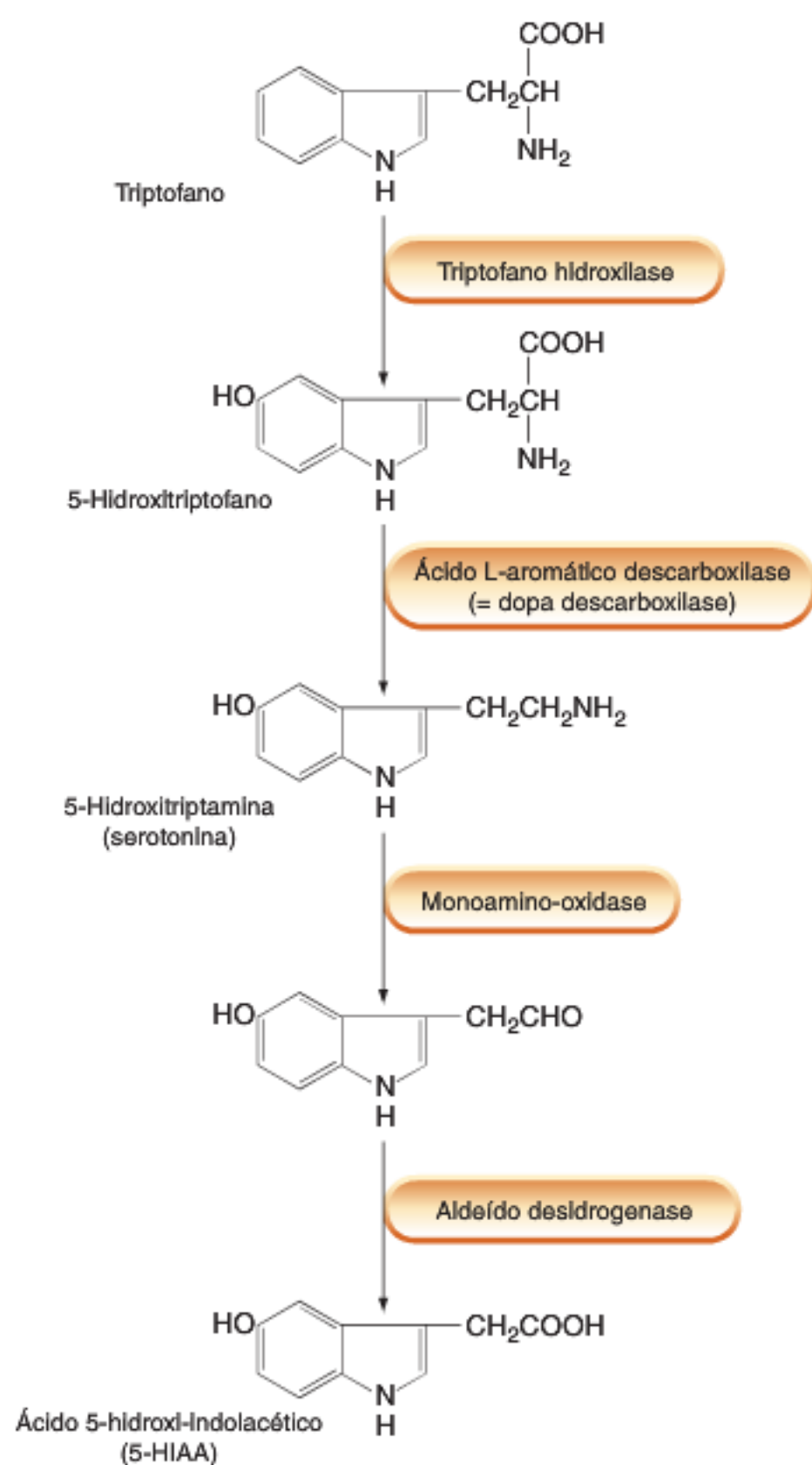


Fig. 15.1 Biossíntese e metabolismo da 5-hidroxitriptamina.

plexidade é reflexo da profusão dos subtipos de receptores de 5-HT que foram descobertos nos últimos anos (ver adiante). A seguir, são descritos os principais sítios de ação.

Trato gastrointestinal. A maioria dos subtipos de receptores de 5-HT (ver adiante) está presente no intestino, com exceção dos receptores pertencentes à família 5-HT_{5/6}. Apenas 10% da 5-HT presente no intestino está localizada em neurônios, atuando como neurotransmissor. O restante é encontrado no interior das células enterocromafins, as quais atuam como sensores que transduzem informações sobre o *status* do intestino. A 5-HT é liberada pelas células enterocromafins na *lamina propria*, entre outros locais, para estimular seus receptores. As respostas observadas são bastante complexas e o leitor interessado em mais detalhes deve consultar o trabalho de Beattie & Smith (2008). Em termos gerais, os receptores de 5-HT estão presentes na maioria dos componentes neuronais do sistema nervoso entérico, bem como em células musculares lisas, secretoras, e outras células. Sua principal função consiste em regular o peristaltismo, a motilidade intestinal, as secreções e a sensibilidade visceral.

A importância da 5-HT para o intestino é destacada pela ampla distribuição do *transportador específico de captura de sero-*

tonina (SERT). Este remove rápida e eficazmente a 5-HT liberada, limitando sua ação. Os inibidores desse transportador, como os ISRSs (Cap. 46), podem exacerbar a ação da 5-HT no intestino, o que explica alguns efeitos colaterais comuns produzidos por esses fármacos, como a diarreia. Foram identificados também transportadores reversos. São de interesse as evidências da existência de defeitos genéticos associados a esses sistemas de captura na síndrome do intestino irritável (Cap. 29), o que poderia explicar os sintomas desconcertantes dessa doença.

Musculatura lisa. Em muitas espécies (ainda que em menor extensão nos seres humanos), a 5-HT causa contração do músculo liso (p. ex., útero e árvore brônquica).

Vasos sanguíneos. O efeito da 5-HT sobre vasos sanguíneos depende de diversos fatores, incluindo o tamanho do vaso, a espécie e o tônus simpático vigente. Vasos calibrosos, tanto artérias como veias, usualmente sofrem vasoconstrição por ação da 5-HT, embora a sensibilidade seja bastante variável. Essa vasoconstrição resulta de ação direta sobre as células da musculatura lisa, mediada pelos receptores 5-HT_{2A} (ver adiante). A ativação dos receptores 5-HT₁ causa vasoconstrição em vasos calibrosos intracranianos, cuja vasodilatação contribui para a cefaleia (ver adiante). A 5-HT também pode induzir vasodilatação, em parte por ação em células endoteliais causando liberação de óxido nítrico (Cap. 20), e em parte inibindo a liberação de norepinefrina de terminações nervosas simpáticas. Quando a 5-HT é administrada por via intravenosa, a pressão arterial inicialmente sobe em consequência da vasoconstrição dos vasos mais calibrosos, e cai em seguida, devido à vasodilatação arteriolar. A 5-HT pode ter participação na patologia da *hipertensão pulmonar*.

Plaquetas. A 5-HT promove agregação plaquetária (Cap. 24) por ação em receptores 5-HT_{2A}, sendo que plaquetas acumuladas no vaso liberam mais 5-HT. No endotélio intacto, a liberação de 5-HT pelas plaquetas aderentes provoca vasodilatação, fato que auxilia na manutenção do fluxo sanguíneo; em presença de lesão endotelial (p. ex., na aterosclerose) a 5-HT promove vasoconstrição e dificulta o fluxo de sangue. Considera-se que esses efeitos produzidos pela 5-HT proveniente das plaquetas são de importância na doença vascular.

Terminações nervosas. A 5-HT estimula as terminações nervosas sensitivas nociceptoras (mediadoras da dor). Esse efeito é mediado principalmente pelos receptores 5-HT₃. Quando injetada na pele, a 5-HT causa dor; por administração sistêmica a 5-HT desencadeia uma variedade de reflexos autônomos via estimulação das fibras aferentes no coração e nos pulmões, complicando ainda mais a resposta cardiovascular. As espículas da urtiga contêm 5-HT, entre outros mediadores. A 5-HT também inibe a liberação de transmissores de neurônios adrenérgicos periféricos.

Sistema nervoso central. A 5-HT estimula alguns neurônios e inibe outros. Também pode atuar em nível pré-sináptico, inibindo a liberação de transmissores em terminações nervosas. Tais efeitos são mediados por diferentes subtipos de receptores e diferentes mecanismos de membrana. As funções da 5-HT no SNC são discutidas no Capítulo 38.

CLASSIFICAÇÃO DOS RECEPTORES DA 5-HT

▼ Há muito tempo compreendeu-se que as ações da 5-HT não são todas mediadas por um mesmo tipo de receptor, de modo que várias classificações farmacológicas foram criadas e substituídas. O sistema atual está resumido na Tabela 15.1. Essa classificação leva em conta dados de sequenciamento derivados de clonagem, mecanismos de transdução de sinal e especificidade farmacológica, bem como os fenótipos de camundongos "no-caute" de receptor da 5-HT.

Sua diversidade é impressionante. Atualmente, são conhecidos 14 subtipos de receptores (além de um gene murino extra). Estes estão subdivididos em sete classes (5-HT₁₋₇), sendo que numa delas (5-HT₃) os receptores são canais de cátion operados por ligantes, enquanto nas demais classes os receptores são acopla-

Efeitos e funções da 5-hidroxitriptamina



- Efeitos importantes:
 - aumento da motilidade gastrointestinal (estimulação direta da musculatura lisa e ação indireta via neurônios entéricos)
 - contração de outros músculos lisos (brônquios, útero)
 - mescla de vasoconstrição (direta e via inervação simpática) e vasodilatação (endotélio-dependente)
 - agregação plaquetária
 - estimulação de terminações nervosas nociceptivas periféricas
 - estimulação/inibição de neurônios do sistema nervoso central.
- Os possíveis envolvimento fisiológicos e fisiopatológicos compreendem:
 - na periferia: peristaltismo, vômito, agregação plaquetária e hemostasia, mediador inflamatório, sensibilização de nociceptores e controle microvascular.
 - no SNC: muitas funções propostas, incluindo controle do apetite, sono, humor, alucinações, comportamento estereotipado, percepção da dor e vômito.
- As condições clínicas associadas ao comprometimento das funções da 5-hidroxitriptamina incluem enxaqueca, síndrome carcinoide, distúrbios do humor e ansiedade.

dos à proteína G (GPCRs, do inglês, *G-protein-coupled receptors*; Cap. 3). As seis famílias de GPCR estão subdivididas em 13 tipos de receptores, com base em suas sequência e farmacologia. A maioria dos subtipos ocorre em todas as espécies analisadas até o presente, embora haja algumas exceções (o gene de 5-HT_{5B} é encontrado em camundongos, porém não em seres humanos). As sequências dos receptores 5-HT₁ e 5-HT₂ são altamente conservadas entre as espécies, mas os receptores 5-HT₄, são menos conservados e foram agrupados nessas famílias com base principalmente em sua farmacologia.

O sistema de sinalização mais comum parece ser dependente de AMPc, embora alguns membros (o subtipo 5-HT₂) ativem a fosfolipase C, produzindo segundos mensageiros derivados de fosfolípidos (Cap. 3).

Não é apenas o número imenso de genes de receptores de 5-HT que causa perplexidade. Muitas isoformas foram encontradas, dando origem a quatro ou mais variantes de alguns desses receptores. Aliado a esse fato, foram relatados polimorfismos que provavelmente contribuem para as anormalidades de sinalização encontradas em certos tipos de doenças.

Com a possível exceção da família 5-HT₃, que são canais iônicos operados por ligantes estruturalmente distintos, os receptores da 5-HT são altamente promíscuos em suas relações com agonistas e antagonistas. Essa característica dificulta, em muitos casos, a interpretação farmacológica, e dificulta ainda mais elaborar um resumo compreensível.

Foram produzidos muitos camundongos transgênicos deficientes de membros funcionais dessa família de receptores (ver, por exemplo, Bonasera & Tecott, 2000). Os déficits funcionais observados nesses animais em geral são bem discretos, sugerindo que esses receptores podem servir para ajustar, em vez de comandar, as respostas fisiológicas. A Tabela 15.1 fornece uma visão geral dos receptores mais importantes. Alguns dos alvos farmacológicos mais significativos incluem os seguintes:

Receptores 5-HT₁. Os receptores dessa família mais importantes do ponto de vista farmacológico ocorrem principalmente no cérebro. Seus subtipos são distinguidos com base na distribuição regional e na especificidade farmacológica. Atuam sobretudo como receptores pré-sinápticos inibitórios. O subtipo 5-HT_{1A} é particularmente importante no cérebro, estando associado ao

humor e ao comportamento (Caps. 43, 45, 46). Camundongos “nocaute” para 5-HT₁ exibem distúrbios de regulação do sono, capacidade de aprendizado e outras funções do SNC. Polimorfismos do receptor podem estar associados a uma maior suscetibilidade a abuso de drogas. Os subtipos 5-HT_{1B} e 5-HT_{1D}, expressos nos vasos sanguíneos cerebrais, parecem ser importantes na enxaqueca (ver adiante) e são alvos do **sumatriptano** e outros *triptanos*, que constituem um importante grupo de fármacos utilizados no tratamento de crises agudas. Infelizmente, o receptor 5-HT_{1B} também está presente na vasculatura cardíaca e em outros locais, e isso explica alguns dos efeitos indesejados associados à terapia com triptanos. O pobre receptor “5-HT_{1C}” — na verdade o primeiro a ser clonado — foi oficialmente declarado inexistente, tendo sido vergonhosamente reclassificado como receptor 5-HT_{2C} quando se verificou estar associado à produção de inositol fosfato e não mais à adenilil ciclase.

Receptores 5-HT₂. Estão presentes no SNC, mas também são particularmente importantes na periferia. Os efeitos da 5-HT sobre a musculatura lisa e as plaquetas, já conhecidos há muitos anos, são mediados pelo receptor 5-HT_{2A}, assim como alguns efeitos comportamentais de agentes como a **dietilamida do ácido lisérgico** (LSD, do inglês, *lysergic acid diethylamide*; Tabela 15.1 e Cap. 47). Os receptores 5-HT₂ estão ligados à fosfolipase C e, assim, estimulam a formação de inositol trisfosfato. O subtipo 5-HT_{2A} é funcionalmente o mais importante, sendo que os demais apresentam distribuição e papel funcional bem mais restritos. Os receptores 5-HT₂ exercem um papel provavelmente menor em processos fisiológicos normais, porém tornam-se mais importantes em condições patológicas, como na asma e na trombose vascular (Caps. 24 e 27). Camundongos deficientes de receptores 5-HT₂ apresentam defeitos de motilidade do cólon (5-HT_{2A}), defeitos cardíacos (5-HT_{2B}) e distúrbios do SNC (5-HT_{2C}).

Receptores 5-HT₃. Os receptores 5-HT₃ são excepcionais como canais iônicos de membrana (Cap. 3), promovendo estimulação direta, sem envolvimento de nenhum segundo mensageiro. O receptor em si consiste em um arranjo pentamérico de distintas subunidades, que são designadas por letras subscritas adicionais (p. ex., 5-HT_{3A-E} em seres humanos). Os receptores 5-HT₃ ocorrem principalmente no sistema nervoso periférico, em particular nos neurônios sensoriais nociceptivos (Cap. 41), bem como em neurônios autonômicos e neurônios entéricos, onde a 5-HT exerce um potente efeito excitatório. A 5-HT em si evoca dor quando injetada localmente; quando administrada por via intravenosa desencadeia um delicado quadro de reflexos autônomos, resultantes da estimulação de diversos tipos de fibras nervosas sensitivas vasculares, pulmonares e cardíacas. Os receptores 5-HT₃ também são encontrados no cérebro, especialmente na *área postrema*, uma região do bulbo envolvida no reflexo do vômito, propiciando o uso de antagonistas seletivos de 5-HT₃ como fármacos antieméticos (Cap. 29). Polimorfismos de subunidades estão associados a uma maior suscetibilidade a náuseas e êmese.

Receptores 5-HT₄. Estão presentes no cérebro, bem como em órgãos periféricos como trato gastrointestinal, bexiga e coração. Seu principal papel fisiológico parece estar associado ao trato gastrointestinal, onde produzem estimulação neuronal e medeiam o efeito da 5-HT na estimulação do peristaltismo. Camundongos deficientes de receptor 5-HT₄ exibem um fenótipo complexo, incluindo comportamento alimentar anormal em resposta ao estresse.

Receptores 5-HT₅, 5-HT₆ e 5-HT₇. Pouco se conhece a respeito desses receptores. Todos estão presentes no SNC e também em outros tecidos. Existem dois genes que codificam isoformas de 5-HT₅, porém apenas um deles codifica o receptor funcional humano, embora ambos possam ser funcionais em camundongos. Até o momento em que este texto foi escrito não havia nenhum fármaco conhecido (além de compostos experimentais) atuante nesses receptores. No entanto, um trabalho recente sobre antagonistas seletivos do receptor 5-HT₇ pode ter aberto caminho para um exame detalhado do papel desse receptor em patologia do SNC (Agosti, 2007).

FÁRMACOS QUE ATUAM EM RECEPTORES DE 5-HT

A Tabela 15.1 lista alguns agonistas e antagonistas clinicamente importantes para os diferentes tipos de receptores.

Tabela 15.1 Fármacos importantes que atuam nos principais subtipos de receptores da 5-HT

Receptor	Localização	Principal função	Sistema de sinalização	Fármacos importantes	
				Agonistas	Antagonistas
5-HT _{1A}	SNC	Inibição neuronal Efeitos comportamentais: sono, alimentação, termorregulação, ansiedade	Proteína G (G/G _o) ↓ AMPc (também pode modular canais de Ca ²⁺)	Buspirona (AP) 5-CT 8-OH-DPAT	Ergotamina (AP)
5-HT _{1B}	SNC, musculatura lisa vascular, muitos outros territórios	Inibição pré-sináptica Efeitos comportamentais Vasoconstrição pulmonar		Ergotamina (AP) Triptanos	Metiotepina
5-HT _{1C}	SNC, linfócitos	—		—	—
5-HT _{1D}	SNC, vasos sanguíneos	Vasoconstrição cerebral Efeitos comportamentais: locomoção		5-CT Triptanos	Ergotamina (AP)
5-HT _{1E}	SNC	—		—	—
5-HT _{1F}	SNC, útero, coração, trato GI	—		Triptanos?	—
5-HT _{2A}	SNC, SNP, musculatura lisa, plaquetas	Estimulação neuronal Efeitos comportamentais Contração da musculatura lisa (intestino, brônquios etc.) Agregação plaquetária Vasoconstrição/vasodilatação	Proteína G (G _q /G ₁₁) ↑ IP ₃ , Ca ²⁺	LSD (SNC) LSD (periferia) <i>α</i> -Me-5-HT	Cetanserina Ciproptadina Pizotifeno (NS) Metisergida
5-HT _{2B}	Fundo do estômago	Contração		LSD <i>α</i> -Me-5-HT	
5-HT _{2C}	SNC, linfócitos	—		LSD <i>α</i> -Me-5-HT	Metisergida
5-HT ₃	SNP, SNC	Estimulação neuronal (neurônios autonômicos, nociceptivos) Êmese Efeitos comportamentais: ansiedade	Canal de cátions operado por ligantes	2-Me-5-HT Clorometil biguanida	Dolasetrona Granisetrona Ondansetrona Palonosetrona Tropisetrona
5-HT ₄	SNP (trato GI), SNC	Estimulação neuronal Motilidade	Proteína G (G _s) ↑ AMPc	Metoclopramida 5-Metoxitriptamina	—
5-HT _{5A}	SNC	Modulação do comportamento exploratório (roedores)?	Idem ao anterior	—	—
5-HT ₆	SNC, leucócitos	Aprendizado e memória?	Idem ao anterior	—	—
5-HT ₇	SNC, trato GI, vasos sanguíneos	Termorregulação? Ritmo circadiano?	Idem ao anterior	LSD 5-CT	—

Os fármacos em *itálico* não estão em uso clínico. 2-Me-5-HT, 2-metil-5-hidroxitriptamina; 5-CT, 5-carboxamidotriptamina; 8-OH-DPAT, 8-hidroxi-2-(di-*n*-propilamino) tetralina; SNC, sistema nervoso central; DAG, diacilglicerol; GI, gastrointestinal; IP₃, inositol trisfosfato; LSD, dietilamida do ácido lisérgico; AP, agonista parcial; SNP, sistema nervoso periférico; *α*-Me-5-HT, *α*-metil-5-hidroxitriptamina; NS, não seletivo.

O sistema de classificação de receptores está conforme Hoyer *et al.* (2009) IUPHAR database, em <http://www.iuphar-db.org>.

A lista de agonistas e antagonistas inclui apenas os compostos mais bem conhecidos. Encontram-se em desenvolvimento muitos ligantes não seletivos de receptores 5-HT, conhecidos apenas por números de código.

Muitos são apenas parcialmente seletivos. A melhor compreensão acerca da localização e função dos diferentes subtipos de receptor, todavia, provocou uma explosão de interesse no desenvolvimento de compostos com seletividade aprimorada pelos receptores, sendo que novos fármacos úteis provavelmente estarão disponíveis em futuro próximo.

Alguns fármacos importantes que atuam nos receptores da 5-HT localizados na periferia são:

- Agonistas seletivos de 5-HT_{1A}, como a 8-hidroxi-2-(di-*n*-propilamino) tetralina, são potentes agentes hipotensores que atuam através de um mecanismo central. Contudo, não são utilizados na clínica.

- Agonistas dos receptores 5-HT_{1B/D} (p. ex., os triptanos) são empregados no tratamento da enxaqueca (ver adiante).
- Antagonistas do receptor 5-HT₂ (p. ex., **di-hidroergotamina, metisergida, ciproptadina, cetanserina, cetotifeno, pizotifeno**) atuam principalmente nos receptores 5-HT_{2A}, mas também bloqueiam outros receptores de 5-HT, bem como receptores *α*-adrenérgicos e da histamina (Cap. 26). A di-hidroergotamina e a metisergida pertencem à família do ergot (esporão do centeio) (ver adiante) e são utilizadas sobretudo na profilaxia da enxaqueca. Outros

Receptores de 5-hidroxitriptamina



- Existem sete famílias (5-HT₁₋₇), além dos subtipos de 5-HT₁ (A-F) e de 5-HT₂ (A-C). Foram observados muitos polimorfismos e variantes de *splice*.
- São todos receptores acoplados à proteína G, com exceção do receptor 5-HT₃, que é um canal de cátions operado por ligante.
 - Os receptores 5-HT₁ ocorrem principalmente no SNC (todos os subtipos) e em alguns vasos sanguíneos (subtipos 5-HT_{1B/D}). Seus efeitos, alguns mediados pela inibição da adenilil ciclase, incluem inibição neural e vasoconstrição. Os agonistas específicos são triptanos (utilizados na terapia para enxaqueca) e a buspirona (empregada no tratamento da ansiedade). A ergotamina é um agonista parcial. Entre os antagonistas específicos, estão espiperona e metiotepina.
 - Os receptores 5-HT₂ são encontrados no SNC e em muitos sítios periféricos (especialmente vasos sanguíneos, plaquetas, neurônios autonômicos). Os efeitos neuronais e sobre a musculatura lisa são excitatórios e alguns vasos sanguíneos sofrem vasodilatação em decorrência da liberação de óxido nítrico pelas células endoteliais. Os receptores 5-HT₂ atuam pela via da fosfolipase C/inositol trifosfato. Entre seus ligantes específicos está a dietilamida do ácido lisérgico (LSD; agonista no SNC e antagonista na periferia). Seus antagonistas específicos são pizotifeno, metisergida e ciproheptadina.
 - Os receptores 5-HT₃ estão presentes no sistema nervoso periférico, especialmente em neurônios aferentes nociceptivos e neurônios entéricos, bem como no SNC. Os efeitos são excitatórios, mediados por canais iônicos acoplados ao receptor. Um agonista específico é a 2-metil-5-HT. Os antagonistas específicos incluem ondansetrona e tropisetrona. Os antagonistas são utilizados principalmente como fármacos antieméticos, mas podem também atuar como ansiolíticos.
 - Os receptores 5-HT₄ localizam-se principalmente no sistema nervoso entérico (bem como no SNC). Os efeitos excitatórios são promovidos através da estimulação da adenilil ciclase, causando aumento da motilidade gastrointestinal. Entre os agonistas específicos está a metoclopramida (empregada para estimular o esvaziamento gástrico).
 - Os receptores 5-HT₅ (um subtipo no homem) situam-se no SNC. Pouco se conhece sobre sua função no organismo humano.
 - Os receptores 5-HT₆ estão presentes no SNC e em leucócitos. Pouco se conhece sobre sua função no organismo humano.
 - Os receptores 5-HT₇ são encontrados no SNC e no trato gastrointestinal. Pouco se conhece sobre sua função no organismo humano.

antagonistas 5-HT₂ são empregados no controle dos sintomas de tumores carcinoides.

- Antagonistas de receptor 5-HT₃ (p. ex., **dolasetrona**, **granisetrona**, **ondansetrona**, **palonosetrona**, **tropisetrona**) são utilizados como fármacos antieméticos (Caps. 29 e 55), particularmente no controle das náuseas e vômitos graves que ocorrem em diversas formas de quimioterapia antineoplásica.
- Agonistas de receptor 5-HT₄, que estimulam a atividade peristáltica coordenada (conhecida como “ação procinética”), podem ser empregados no tratamento de

distúrbios gastrintestinais (Cap. 29). A **metoclopramida** atua dessa forma, além de bloquear receptores dopaminérgicos. Fármacos semelhantes, porém mais seletivos, como **cisaprida** e **tegaserode**, foram introduzidos para o tratamento da síndrome do intestino irritável, mas acabaram sendo retirados por seus efeitos colaterais cardiovasculares.

A 5-HT é também um importante neurotransmissor no SNC, sendo que vários fármacos antipsicóticos e antidepressivos importantes exercem seus efeitos por ação nessas vias (Caps. 38, 45 e 46). O LSD é um agonista de receptores de 5-HT relativamente não seletivo ou agonista parcial, que atua ao nível central como um potente alucinógeno (Cap. 47).

ALCALOIDES DO ERGOT

Os alcaloides do ergot constituem um grupo de fármacos de difícil classificação, que vem preocupando os farmacologistas há mais de 1 século. Muitos deles atuam em receptores de 5-HT, porém de modo não seletivo, promovendo ações complexas e diversas.

▼ O ergot contém muitas substâncias ativas e foi estudando suas propriedades farmacológicas que Dale fez diversas descobertas importantes sobre a acetilcolina, a histamina e as catecolaminas. Os alcaloides do ergot ocorrem naturalmente em um fungo (*Claviceps purpurea*) que infesta plantações de cereais. Ocorreram, e continuam a ocorrer, epidemias de envenenamento pelo ergot causadas pela ingestão de grãos contaminados. Os sintomas produzidos incluem distúrbios mentais e uma vasoconstrição periférica intensamente dolorosa, que conduz à gangrena. O envenenamento pelo ergot era conhecido na Idade Média como *Fogo de Santo Antônio*, pois acreditava-se que o indivíduo afetado poderia ser curado se visitasse a igreja de Santo Antônio (localizada em uma região da França onde não havia ergot). Os alcaloides do ergot são moléculas complexas, cuja constituição se baseia no ácido lisérgico (um composto tetracíclico de ocorrência natural). Entre os membros mais importantes desse grupo (Tabela 15.2) existem diversos derivados naturais e sintéticos que possuem diferentes grupos substituintes arranjados em torno de um núcleo básico. Tais compostos produzem diversos tipos de ação farmacológica, sendo difícil discernir qualquer relação nítida possivelmente existente entre a estrutura química e as propriedades farmacológicas.

Efeitos

A maioria dos efeitos dos alcaloides do ergot parece ser mediada por receptores adrenérgicos, dopaminérgicos ou de

Alcaloides do ergot



- Estas substâncias ativas são produzidas por um fungo que infecta cereais, sendo responsáveis por ocasionais incidentes de envenenamento. Os compostos mais importantes são:
 - ergotamina e di-hidroergotamina, utilizadas na profilaxia da enxaqueca
 - ergometrina, empregada em obstetria, para prevenção de hemorragia pós-parto
 - metisergida, utilizada no tratamento da síndrome carcinóide e, ocasionalmente, para profilaxia da enxaqueca
 - bromocriptina, empregada no tratamento do parkinsonismo e de distúrbios endócrinos.
- Seus principais sítios de ação são os receptores da 5-HT, receptores da dopamina e receptores adrenérgicos (produzindo efeitos agonistas mistos, antagonistas e agonistas parciais).
- Os efeitos indesejáveis incluem náuseas e vômitos, vasoconstrição (os alcaloides do ergot estão contraindicados em pacientes com doença vascular periférica).

Tabela 15.2 Propriedades dos alcaloides do ergot

Fármaco	Ações em receptores			Útero	Usos principais	Efeitos colaterais e outros
	5-HT	α -Adrenérgicos	Dopamina			
Ergotamina	Antagonista/agonista parcial (5-HT ₁) Antagonista (outros sítios)	Agonista parcial (vasos sanguíneos)	Inativo	Contração ++	Enxaqueca (amplamente obsoleto)	Êmese, vasoespasma (evitar em caso de doença vascular periférica e gravidez)
Di-hidroergotamina	Antagonista/agonista parcial (5-HT ₁)	Antagonista	Inativo	Contração +	Enxaqueca (amplamente obsoleto)	Causa êmese menos intensa do que a ergotamina
Ergometrina	Antagonista fraco/agonista parcial (5-HT ₁)	Antagonista fraco/agonista parcial	Fraco	Contração +++	Prevenção de hemorragia pós-parto (Cap. 34)	Náuseas, vômitos
Bromocriptina	Inativo	Antagonista fraco	Antagonista/agonista parcial	—	Doença de Parkinson (Cap. 39) Distúrbios endócrinos (Cap. 30)	Tontura, êmese
Metisergida	Antagonista/agonista parcial (5-HT ₂)	—	—	—	Síndrome carcinoide Enxaqueca (profilaxia)	Fibrose retroperitoneal e mediastínica Êmese

5-HT, embora alguns efeitos possam ser produzidos através de outros mecanismos. Todos os alcaloides estimulam a musculatura lisa, e alguns são relativamente seletivos para o músculo liso vascular, enquanto outros atuam principalmente no útero. A **ergotamina** e a **di-hidroergotamina** são, respectivamente, um agonista parcial e um antagonista em receptores α -adrenérgicos. A **bromocriptina** atua como agonista em receptores de dopamina, em particular no SNC (Cap. 38), enquanto a **metisergida** é antagonista em receptores 5-HT_{2A}.

As principais ações farmacológicas e usos desses fármacos são resumidos na Tabela 15.2. Como seria de esperar de fármacos com tantas ações, seus efeitos fisiológicos são complexos e pouco compreendidos. A ergotamina, a di-hidroergotamina e a metisergida são discutidas neste capítulo; os Capítulos 32, 34 e 39 trazem mais informações sobre a **ergometrina** e a **bromocriptina**.

Efeitos vasculares. Quando injetada em animal anestesiado, a ergotamina ativa receptores α -adrenérgicos causando vasoconstrição e elevação sustentada da pressão arterial. Ao mesmo tempo, a ergotamina reverte o efeito pressor da epinefrina (adrenalina; Cap. 14). O efeito vasoconstritor da ergotamina é responsável pela gangrena periférica do Fogo de Santo Antônio, e provavelmente também por alguns efeitos do ergot sobre o SNC. O efeito vasoconstritor da metisergida e da di-hidroergotamina é muito mais modesto. A metisergida é um potente antagonista 5-HT_{2A}, ao passo que a ergotamina e a di-hidroergotamina atuam seletivamente sobre receptores 5-HT₁. Apesar de geralmente serem classificadas como antagonistas, apresentam uma atividade agonista parcial em alguns tecidos, fato que pode estar implicado em sua atividade no tratamento de crises de enxaqueca (ver adiante).

Usos clínicos. O único uso da ergotamina consiste no tratamento de crises de enxaqueca refratárias aos analgésicos comuns (ver adiante). A metisergida é ocasionalmente utilizada na profilaxia da enxaqueca, mas seu principal uso é no tratamento sintomático de tumores carcinoides (ver adiante). Todos esses fármacos podem ser administrados por via oral ou injetável.

Efeitos adversos. A ergotamina com frequência provoca náusea e vômitos, devendo ser evitada por pacientes com

doença vascular periférica, devido à sua ação vasoconstritora. A metisergida também produz náusea e vômitos, mas seu efeito colateral mais sério, que limita consideravelmente sua utilidade clínica, é fibrose retroperitoneal e mediastínica, com consequente comprometimento da função de trato gastrintestinal, rins, coração e pulmões. O mecanismo desse efeito é desconhecido, sendo contudo notável a ocorrência de reações fibróticas similares na síndrome carcinoide (ver adiante), em que são detectados altos níveis circulantes de 5-HT.

ENXAQUECA E OUTRAS CONDIÇÕES CLÍNICAS COM ENVOLVIMENTO DA 5-HT

Nesta seção discutem-se três situações nas quais as ações periféricas da 5-HT são consideradas importantes — *enxaqueca*, *síndrome carcinoide* e *hipertensão pulmonar*. O uso de antagonistas de receptores 5-HT₃ no tratamento da êmese induzida por fármacos é discutido no Capítulo 29. A modulação da transmissão mediada pela 5-HT no SNC constitui um importante mecanismo de ação de fármacos antidepressivos e antipsicóticos (Caps. 38, 43 e 46).

ENXAQUECA E FÁRMACOS ANTIVENXAQUECA

A enxaqueca^{1*} é uma condição comum e debilitante, que afeta 10%-15% da população. Embora suas causas sejam pouco conhecidas, fatores genéticos e ambientais parecem ser importantes. Uma crise de enxaqueca “de livro” consiste em

¹Em inglês, *migraine*, palavra que parece ser de origem francesa e provavelmente é uma corruptela de *hemicrania*, que é o nome da doença em latim.

*Nota da Revisão Científica: No Brasil, a enxaqueca também é denominada *migrânea*. Já o termo *hemicrânia* é reservado para um tipo de enxaqueca unilateral. O conceito de *enxaqueca* é comum em português e espanhol (*jaqueca*).

um distúrbio visual inicial (a aura), em que um padrão oscilante e acompanhado de um ponto cego (um "escotoma cintilante") avança gradualmente por uma área do campo visual. A esse distúrbio visual, após 30 minutos, segue-se uma grave cefaleia pulsátil, inicialmente unilateral, frequentemente acompanhada de fotofobia, náusea, vômito e prostração, com duração de algumas horas. De fato, a aura visual ocorre em aproximadamente 20% dos indivíduos que sofrem de enxaqueca, embora muitos apresentem outros tipos de sensação premonitória. As crises às vezes são precipitadas por determinados alimentos ou estímulos visuais, contudo mais frequentemente ocorrem sem nenhuma causa aparente. Em mulheres a enxaqueca pode apresentar ligação com o ciclo menstrual ou outros eventos relacionados com a reprodução. Parece que a queda rápida dos níveis de estrógenos pode precipitar crises em indivíduos suscetíveis.

FISIOPATOLOGIA

Embora sejam inúmeras as controvérsias e variadas as opiniões, existem três teorias fundamentais sobre os mecanismos fisiológicos subjacentes à enxaqueca, estabelecendo uma ligação entre essa condição e eventos primários ocorridos nos vasos sanguíneos, cérebro ou nervos sensoriais. A história dessas ideias foi revisada por Eadie (2005).

Proposta pela primeira vez há cerca de 50 anos por Wolff, a clássica teoria "vascular" implicava uma vasoconstrição intracerebral inicial, de mediação humoral, causando a aura, seguida de uma vasodilatação extracerebral causadora da cefaleia. Todavia, de forma geral, essa venerável hipótese não foi sustentada pelos estudos sobre fluxo sanguíneo mais recentes, que empregaram técnicas de monitoramento não invasivas em pacientes com enxaqueca (ver a revisão de Friberg, 1999). Durante os episódios de enxaqueca com aura, ocorre de fato uma alteração bifásica no fluxo sanguíneo cerebral (Fig. 15.2), com uma redução de 20%-30% do fluxo precedendo a aura premonitória, seguida de um aumento bastante variável de magnitude similar. Entretanto, a cefaleia usualmente se inicia durante a fase de vasoconstrição inicial, sendo que as alterações de fluxo sanguíneo de magnitude semelhante induzidas por outros fatores não produzem sintomas. A vasoconstrição começa posteriormente e se propaga de modo gradual pelo hemisfério, implicando mais uma causa neural do que humoral. Tais alterações ocorrem apenas associadas à aura, estando ausentes em 80% dos indivíduos que sofrem de enxaqueca. Não ocorrem alterações de fluxo sanguíneo consistentes associadas à fase de cefaleia propriamente dita.

A cefaleia não se origina no cérebro em si, mas começa nas estruturas extracerebrais localizadas dentro da cavidade craniana, que são inervadas por fibras nervosas sensitivas nociceptoras da via trigeminal, como as meninges e grandes artérias. A teoria vascular atribui a cefaleia à vasodilatação dessas artérias calibrosas. Enquanto alguns estudos demons-

traram a ocorrência de uma ampliação unilateral da artéria cerebral média no mesmo lado da sensação de cefaleia, outros trabalhos mostraram ausência de alterações nítidas. De forma geral, a evidência de dilatação arterial como causa da cefaleia é inconclusiva (ver Thomsen, 1997).

A hipótese "cerebral" (ver Lauritzen, 1987) associa a enxaqueca ao fenômeno da *depressão alastrante cortical*. Este fenômeno, embora dramático, é mal compreendido e pode ser desencadeado experimentalmente em animais pela aplicação local de K^+ no córtex. Parece ocorrer em seres humanos, por exemplo, após uma concussão. Nesse caso, a concussão provoca o avanço de uma onda de profunda inibição neural, que evolui lentamente sobre a superfície cortical a uma velocidade aproximada de 2 mm/min. Na área deprimida, o equilíbrio iônico é grosseiramente perturbado por uma concentração extracelular de K^+ extremamente alta e redução do fluxo sanguíneo. Fortes evidências sugerem que a fase de aura de uma crise de enxaqueca está associada a uma onda de depressão alastrante, embora a causa inicial desse processo permaneça desconhecida. Entretanto, a depressão alastrante induzida em modelos experimentais não leva à ativação nem à sensibilização dos aferentes trigeminais (Ebersberger *et al.*, 2001). Atualmente, acredita-se que a aura esteja associada à depressão alastrante, embora não represente necessariamente uma etapa da patogênese da crise enxaquecosa em si.

A hipótese "inflamatória" (ver Waeber & Moskowitz, 2005) propõe que a ativação das terminações nervosas trigeminais, localizadas nas meninges e vasos extracranianos, constitui o evento primário de uma crise de enxaqueca. Esse evento causaria diretamente a dor e também induziria alterações inflamatórias via liberação de neuropeptídeos e outros mediadores inflamatórios a partir das terminações nervosas sensitivas (inflamação neurogênica; Caps. 19 e 41). Essa teoria é sustentada por experimentos que demonstraram a liberação de um desses peptídeos (*peptídeo relacionado com o gene da calcitonina*; Cap. 19) na circulação meníngea durante uma crise de enxaqueca, bem como a ação extremamente eficaz de antagonistas desse peptídeo para a cessação das crises, como o **telcagepant*** (em estágio final de ensaios clínicos) (Farinelli *et al.*, 2008).

Essas três teorias são resumidas na Figura 15.3. Muitas variantes desses mecanismos foram propostas, mas é digno de nota o fato de nenhuma delas ser capaz de explicar, ao nível bioquímico, a causa desencadeante da crise enxaquecosa, nem definir a anomalia subjacente que predispõe certos indivíduos em particular a desenvolver as crises. Em alguns tipos raros de enxaqueca familiar foram detectadas mutações herdadas afetando canais de cálcio e Na^+/K^+ -ATPase, sugerindo envolvimento de uma anormalidade funcional da membrana. Entretanto, na maioria das formas de enxaqueca não há uma causa genética evidente. Quer nos inclinemos a considerar a enxaqueca como um distúrbio vascular, um tipo de concussão espontânea, uma doença inflamatória ou quer apenas uma cefaleia intensa, há dois fatores importantes que implicam a 5-HT na patogênese dessa condição:

1. Durante a crise ocorre um nítido aumento da eliminação urinária do principal metabólito da 5-HT, o 5-HIAA. A concentração sanguínea de 5-HT diminui, provavelmente devido à depleção de 5-HT plaquetária.
2. Muitos fármacos eficazes para o tratamento da enxaqueca são agonistas ou antagonistas de receptores de 5-HT. A Figura 15.3 e o quadro clínico fornecem mais informações a esse respeito.

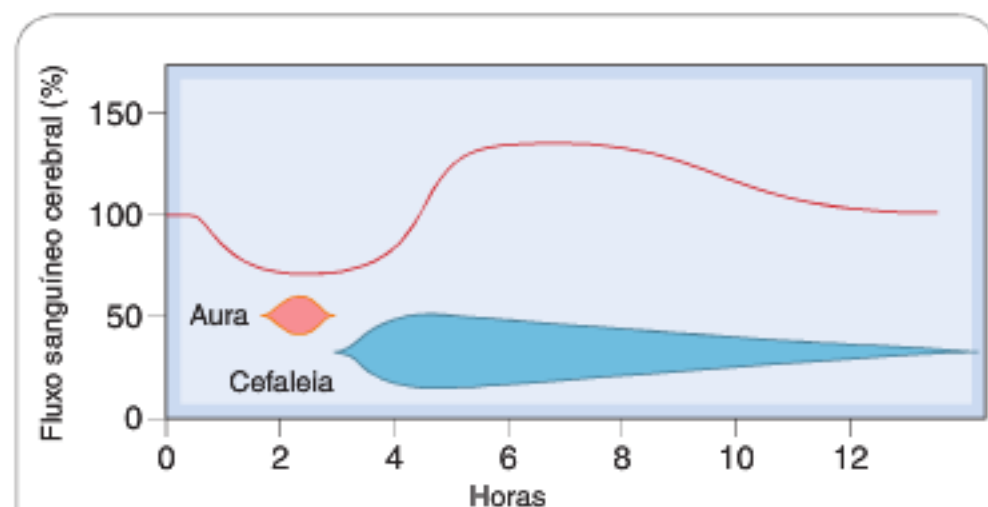


Fig. 15.2 Alterações do fluxo sanguíneo cerebral durante a enxaqueca. (Segundo Olesen *et al.*, 1990 Ann Neurol 28: 791-798).

*Nota da Revisão Científica: Ainda ausente da Lista DCB da ANVISA em vigor. Provavelmente será fixada no Brasil a forma **telcagepanto**, em consonância com seu similar já registrado, **rocefapanto**.

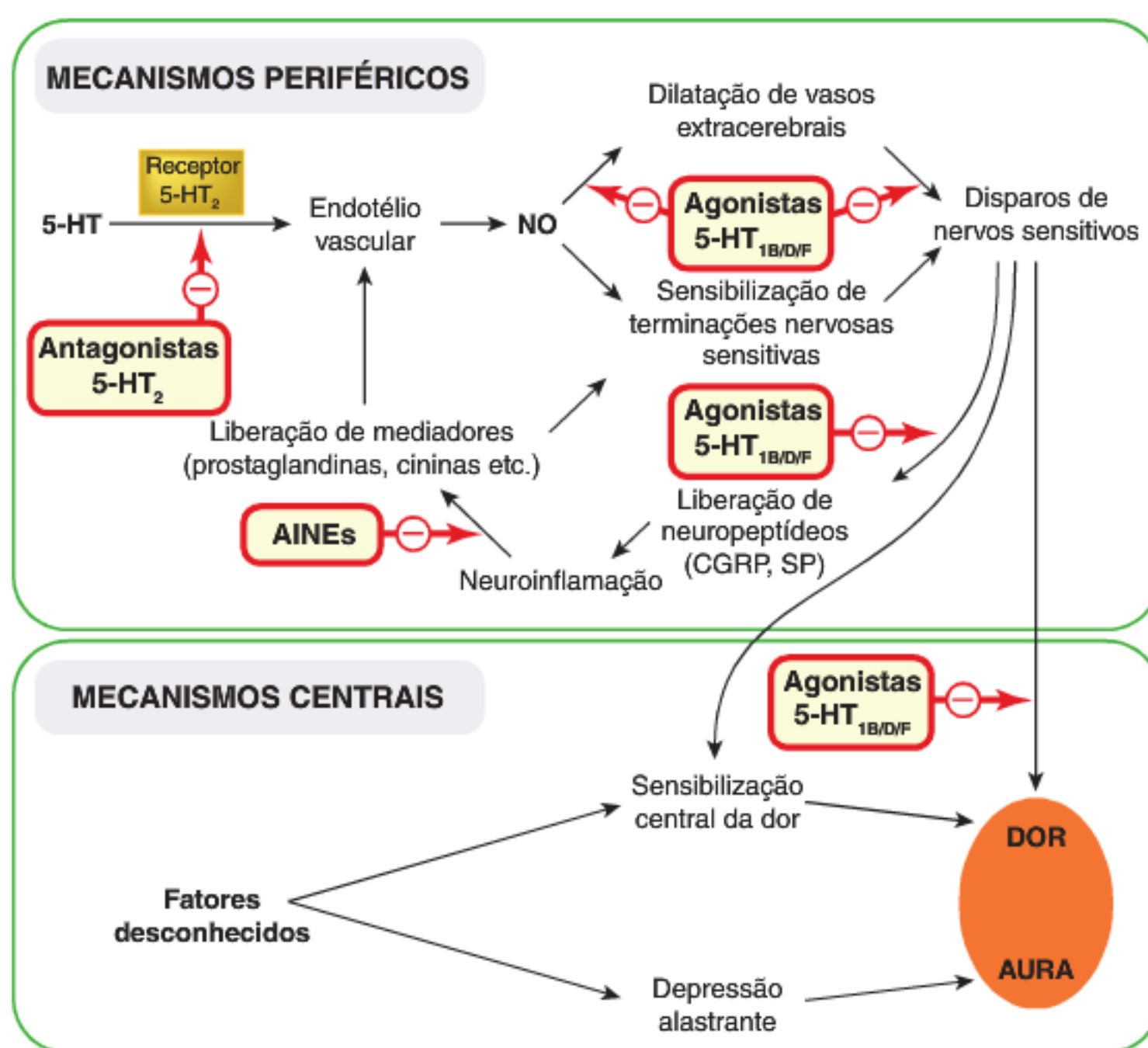


Fig. 15.3 Patogênese proposta para a enxaqueca. O evento iniciador é incerto, contudo pode ser uma descarga neuronal anormal determinada por distúrbios emocionais ou bioquímicos. A consequência disso é a "depressão alastrante", que provoca a aura e também pode levar à sensibilização de vias de dor centrais. Na enxaqueca sem aura, o evento primário é a estimulação (de causa desconhecida) das terminações nervosas nociceptivas localizadas em vasos meníngeos, o que conduz ao ciclo de inflamação neurogênica representado na parte superior do diagrama. 5-HT, 5-hidroxitriptamina; CGRP, peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (*calcitonin gene-related peptide*); NO, óxido nítrico; AINEs, fármacos anti-inflamatórios não esteroidais; SP, substância P.

Fármacos usados no tratamento da enxaqueca

Crise aguda

- Analgésicos comuns (p. ex., **aspirina**, **paracetamol**; Cap. 26) com ou sem **metoclopramida** (Cap. 29) para acelerar a absorção.
- **Ergotamina** (agonista parcial do receptor 5-HT_{1D}).
- **Sumatriptano**, **zolmitriptano** (agonistas 5-HT_{1D}).

Profilaxia

- Antagonistas β-adrenérgicos (p. ex., **propranolol**, **metoprolol**; Cap. 14).
- **Pizotifeno** (antagonista do receptor 5-HT₂).
- Outros antagonistas de receptor 5-HT₂:
 - **ciproheptadina**: também apresenta efeitos anti-histamínicos
 - **metisergida**: raramente utilizada, dado o risco de fibrose retroperitoneal.
- Antidepressivos tricíclicos (p. ex., **amitriptilina**; Cap. 46).
- **Clonidina**, um agonista α₂-adrenérgico (Cap. 14).
- Antagonistas de cálcio (p. ex., di-hidropiridinas, **verapamil**; Cap. 21): esses fármacos causam cefaleia, entre outros efeitos colaterais. Todavia, paradoxalmente, podem reduzir a frequência das crises enxaquecosas.

FÁRMACOS ANTIVENXAQUECA

Os principais fármacos atualmente utilizados no tratamento da enxaqueca são resumidos na Tabela 15.3, e os sítios de ação propostos constam na Figura 15.3. É importante distinguir os fármacos empregados *terapeuticamente* para tratar crises agudas de enxaqueca (convenientes para casos em que as crises são pouco frequentes) daqueles utilizados em *profilaxia*. Com exceção dos antagonistas do receptor 5-HT₂, os fármacos utilizados para profilaxia constituem uma miscelânea, de modo que seus mecanismos de ação são mal compreendidos.

Atualmente, os triptanos são os agentes mais importantes empregados no tratamento das crises agudas. Esses fármacos são agonistas 5-HT₁ e são em geral classificados como agonistas 5-HT_{1B/1D}, em grande parte devido à dificuldade para distinguir as ações nesses dois receptores. Por outro lado, agonistas seletivos com alta afinidade pelo subtipo 5-HT_{1D} mostraram-se clinicamente desapontadores, depondo contra sua participação. O receptor 5-HT_{1F}, clonado recentemente, parece ligar-se ao sumatriptano com alta afinidade (Agosti, 2007), sendo que tal constatação aponta outro alvo em potencial. Esse achado é significativo, pois uma das desvantagens da terapia com triptanos sempre foi a vasoconstrição produzida em outros leitos vasculares periféricos, entre os quais o coração. Se for comprovado que fármacos atuantes sobre os receptores 5-HT_{1F} apresentam propriedades anti-enxaqueca, essa descoberta poderá ser um útil filão para a Química Farmacêutica desenvolver.

Tabela 15.3 Fármacos antienxaqueca^a

Uso	Fármaco(s)	Mecanismo de ação	Efeitos colaterais	Aspectos farmacocinéticos	Observações
Agudo	Sumatriptano	Agonista de receptor 5-HT _{1B/1D/1F} Vasoconstritor em grandes artérias, inibe a transmissão nervosa trigeminal	Vasoconstrição coronária, arritmias	Absorção precária quando administrado por via oral, com consequente resposta retardada Pode ser administrado por via subcutânea Não atravessa a barreira hematoencefálica Meia-vida plasmática: 1,5 h	Eficaz em ~70% das crises de enxaqueca A curta duração de ação é uma desvantagem Contraindicado em casos de doença coronariana
Agudo	Almotriptano Eletriptano Frovatriptano Naratriptano Rizatriptano Zolmitriptano	Idem ao sumatriptano; apresentam outras ações no SNC	Menos efeitos colaterais do que com sumatriptano	Biodisponibilidade e duração da ação melhoradas Capazes de atravessar a barreira hematoencefálica	Similares ao sumatriptano, contudo apresentam melhor farmacocinética e efeitos colaterais cardíacos reduzidos
Agudo	Ergotamina	Agonista parcial do receptor 5-HT ₁ ; também afeta receptores α -adrenérgicos Vasoconstritor Bloqueia a transmissão nervosa trigeminal	Vasoconstrição periférica, incluindo vasos coronários Náuseas e vômitos Contraí o útero, podendo causar danos ao feto	Absorção precária Pode ser administrado como supositório, por inalação etc. Duração da ação: 12-24 h	Eficaz, porém o uso é limitado pelos efeitos colaterais
Profilaxia	Metisergida	Antagonista/agonista parcial do receptor 5-HT ₂	Náuseas, vômitos, diarreia Fibrose retroperitoneal ou mediastínica (rara, porém grave)	Uso oral	Eficaz, porém raramente utilizada devido aos efeitos colaterais e toxicidade insidiosa
Profilaxia	Pizotifeno	Antagonista do receptor 5-HT ₂ Também é antagonista da histamina	Ganho de peso, efeitos colaterais antimuscarínicos	Uso oral	
Profilaxia	Ciproheptadina	Antagonista do receptor 5-HT ₂ Também bloqueia receptores da histamina e canais de Ca ²⁺	Sedação, ganho de peso	Uso oral	Raramente utilizada
Profilaxia	Propranolol e similares	Antagonistas β -adrenérgicos Mecanismos do efeito antienxaqueca incertos	Fadiga, broncoconstrição	Uso oral	Eficazes e amplamente utilizados no tratamento da enxaqueca

^aOutros fármacos empregados no tratamento agudo da enxaqueca são AINEs ou fármacos analgésicos opioides (Caps. 41 e 46). Outros fármacos utilizados na profilaxia da enxaqueca são os bloqueadores de canais de cálcio (p. ex., nifedipino, Cap. 22), antidepressivos (p. ex., amitriptilina, Cap. 46), antiepilépticos, como topiramato e valproato de sódio (Cap. 44) e o anti-hipertensivo clonidina (Cap. 14). A eficácia desses agentes é limitada.

SÍNDROME CARCINOIDE

A síndrome carcinoide (ver Creutzfeldt & Stockmann, 1987) é um distúrbio raro associado a tumores malignos de células enterocromafins, que usualmente surgem no intestino delgado e emitem metástases para o fígado. Esses tumores secretam uma variedade de mediadores bioquímicos: a 5-HT é a mais importante, mas também são produzidos neuropeptídeos como a substância P (Cap. 19) e outros agentes como prostaglandinas e bradicinina (Cap. 17). A liberação dessas substâncias na circulação sanguínea resulta na manifestação de diversos sintomas desagradáveis, tais como rubor, diarreia, broncoconstrição e hipotensão, que podem provocar tontura ou desmaios. Ocorre também estenose fibrótica das

valvas cardíacas, que pode causar insuficiência cardíaca. A estenose valvar é correlata à fibrose retroperitoneal e à fibrose mediastínica, que constituem efeitos adversos da metisergida (ver anteriormente) e parecem estar relacionados com superprodução de 5-HT.

A síndrome é facilmente diagnosticada pela determinação da eliminação urinária de HIAA, que é o principal metabólito da 5-HT. Mesmo durante os períodos em que o tumor está assintomático, os antagonistas 5-HT₂, como a **ciproheptadina**, são eficientes no controle de alguns sintomas da síndrome carcinoide. Uma estratégia terapêutica complementar consiste em utilizar **octreotida** (um análogo da somatostatina de ação prolongada), que suprime a secreção hormonal de células neuroendócrinas, incluindo as células carcinoide (Cap. 32).

HIPERTENSÃO PULMONAR

A hipertensão pulmonar (ver também Cap. 27) é uma doença extremamente grave, caracterizada pelo progressivo remodelamento da árvore vascular pulmonar. Essa condição leva inevitavelmente a aumento da pressão arterial pulmonar que, se não tratado (sendo esse tratamento difícil), acarreta insuficiência cardíaca direita e morte. A participação da 5-HT nessa patologia foi sugerida a partir da constatação de que ao menos uma das formas dessa condição é precipitada pelo uso de inibidores do apetite (p. ex., **dexfenfluramina**), que antigamente eram bastante prescritos como auxiliares de “perda de peso” ou “emagrecimento”. Esses fármacos aparentemente bloqueavam o SERT. Como a 5-HT promove crescimento e proliferação de células da musculatura lisa arterial

pulmonar, além de produzir efeito de vasoconstrição nesse leito vascular, sua participação na hipertensão pulmonar foi considerada uma hipótese razoável.

Entretanto, desde que foi debatida pela primeira vez, a hipótese foi revogada em face dos dados aparentemente conflitantes, renasceu à luz de fatos emergentes relacionados com os polimorfismos do SERT, e sua ênfase sofreu várias modificações importantes. O ponto de partida reside no fato de a hipertensão pulmonar ainda ser considerada uma doença em que a 5-HT exerce papel importante, e que portanto pode tornar-se alvo para o desenvolvimento de novos fármacos. O leitor interessado deve consultar o trabalho de MacLean (2007) para um apanhado acessível sobre a atual linha de pensamento nessa área, bem como o Capítulo 27, onde esse tópico também é discutido.

REFERÊNCIAS E LEITURA ADICIONAL

5-Hidroxitriptamina

- Agosti, R.M., 2007. 5HT_{1F} and 5HT₇-receptor agonists for the treatment of migraines. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* 6, 235–237. (Descreve pesquisas de ponta no campo do tratamento da enxaqueca com agonistas dirigidos aos receptores de 5-HT recém-clonados)
- Barnes, N.M., Sharp, T., 1999. A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology* 38, 1083–1152. (Revisão geral útil, concentrada no SNC)
- Beattie, D.T., Smith, J.A., 2008. Serotonin pharmacology in the gastrointestinal tract: a review. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 377, 181–203. (Revisão bastante abrangente e atualizada sobre um tópico complexo. Leitura fácil)
- Bonasera, S.J., Tecott, L.H., 2000. Mouse models of serotonin receptor function: towards a genetic dissection of serotonin systems. *Pharmacol. Ther.* 88, 133–142. (Revisão de estudos sobre camundongos transgênicos deficientes de receptores 5-HT₁ ou 5-HT₂; mostra como pode ser difícil interpretar experimentos desse tipo)
- Branchek, T.A., Blackburn, T.P., 2000. 5-HT₆ receptors as emerging targets for drug discovery. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 40, 319–334. (Enfatiza futuras oportunidades terapêuticas)
- Farinelli, L., Missori, S., Martelletti, P., 2008. Proinflammatory mediators and migraine pathogenesis: moving towards CGRP as a target for a novel therapeutic class. *Expert Rev. Neurother.* 8, 1347–1354.
- Gershon, M.D., 2004. Review article: serotonin receptors and transporters—roles in normal and abnormal gastrointestinal motility. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 20 (Suppl. 7), 3–14.
- Kroeze, W.K., Kristiansen, K., Roth, B.L., 2002. Molecular biology of serotonin receptors structure and function at the molecular level. *Curr. Top. Med. Chem.* 2, 507–528.
- Spiller, R., 2008. Serotonergic agents and the irritable bowel syndrome: what goes wrong? *Curr. Opin. Pharmacol.* 8, 709–714. (Trata-se de uma consideração bastante interessante acerca do desenvolvimento – e retirada – de antagonistas de 5-HT_{3A} na síndrome do intestino irritável, e traz uma discussão sobre o papel dos polimorfismos do SERT na doença. Ilustra o tipo de problemas encontrados quando se tenta desenvolver fármacos úteis que atuem nos receptores da 5-HT)

Enxaqueca e outras patologias

- Creutzfeld, W., Stockmann, F., 1987. Carcinoids and carcinoid syndrome. *Am. J. Med.* 82 (Suppl. 58), 4–16.
- Eadie, M.J., 2005. The pathogenesis of migraine—17th to early 20th century understandings. *J. Clin. Neurosci.* 12, 383–388. (Texto fascinante sobre o desenvolvimento histórico das teorias das causas da enxaqueca. É recomendado para os interessados em história da medicina!)

- Ebersberger, A., Schaible, H.-G., Averbeck, B., et al., 2001. Is there a correlation between spreading depression, neurogenic inflammation, and nociception that might cause migraine headache? *Ann. Neurol.* 49, 7–13. (Os pesquisadores concluíram que não há nenhuma conexão – a depressão alastrante não produz inflamação nem afeta os neurônios sensitivos)
- Edvinsson, L. (Ed.), 1999. *Migraine and headache pathophysiology*. Martin Dunitz, London. (Coleção de artigos selecionados resumindo considerações atuais, e por vezes conflitantes, acerca dos mecanismos da enxaqueca)
- Friberg, L., 1999. Migraine pathophysiology, its relation to cerebral haemodynamic changes. In: Edvinsson, L. (Ed.), *Migraine and headache pathophysiology*. Martin Dunitz, London. (Resumo útil de achados em uma área controversa)
- Goadsby, P.J., 2005. Can we develop neurally acting drugs for the treatment of migraine? *Nat. Rev. Drug. Discov.* 4, 741–750. (Revisão útil sobre as causas e formas de tratamento da enxaqueca)
- Lauritzen, M., 1987. Cerebral blood flow in migraine and cortical spreading depression. *Acta. Neurol. Scand. (Suppl. 113)*, 140. (Revisão de medidas clínicas do fluxo sanguíneo cerebral na enxaqueca, que retomam as hipóteses iniciais)
- MacLean, M.R., 2007. Pulmonary hypertension and the serotonin hypothesis: where are we now? *Int. J. Clin. Pract. (Suppl.)*, 27–31. (Consideração de fácil leitura acerca do pensamento atual sobre o papel dos receptores da 5-HT na hipertensão pulmonar, de autoria de um dos principais pesquisadores da área)
- Thomsen, L.L., 1997. Investigations into the role of nitric oxide and the large intracranial arteries in migraine headache. *Cephalalgia* 17, 873–895. (Revisita a antiga teoria vascular da enxaqueca à luz dos avanços recentes no campo do óxido nítrico)
- Villalon, C.M., Centurion, D., Valdivia, L.F., et al., 2003. Migraine: pathophysiology, pharmacology, treatment and future trends. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 1, 71–84.
- Waeber, C., Moskowitz, M.A., 2005. Migraine as an inflammatory disorder. *Neurology* 64, S9–S15. (Revisão útil sobre a hipótese “inflamatória” da enxaqueca)

Livros

- Green, A.R. (Ed.), 1985. *Neuropharmacology of serotonin*. Oxford University Press, Oxford. (Útil – desde que atualizada – compilação de artigos sobre a farmacologia da 5-HT)
- Sjoerdsma, A.G., 2008. *Starting with serotonin: how a high-rolling father of drug discovery repeatedly beat the odds*. Improbable Books, Silver Spring MD. (Biografia de um notável farmacologista escrita por sua filha. Revisada com bastante competência)

16

Purinas

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Neste capítulo descreve-se o papel dos nucleosídeos e nucleotídeos de purinas como mediadores químicos que desempenham uma ampla gama de funções. Discutem-se os mecanismos responsáveis por sua síntese e liberação, assim como os diversos receptores sobre os quais atuam, além dos fármacos que afetam a sinalização purinérgica.

INTRODUÇÃO

Os nucleosídeos (especialmente a adenosina) e os nucleotídeos (especialmente ADP e ATP) já devem ser familiares devido ao seu importante papel na síntese de DNA/RNA e metabolismo energético, mas pode ser surpreendente saber que eles também produzem uma diversidade de efeitos farmacológicos não relacionados. O interesse nesse campo provavelmente teve início com a observação, em 1929, de que a adenosina injetada em animais anestesiados causava bradicardia, hipotensão, vasodilatação e inibição dos movimentos intestinais. Desde então, tornou-se claro que as purinas participam de diversos mecanismos fisiológicos de controle, incluindo a regulação do fluxo coronariano e da função miocárdica (Caps. 21 e 22), agregação plaquetária e respostas imunológicas (Caps. 17 e 24), assim como na neurotransmissão tanto no sistema nervoso central quanto no periférico (Caps. 12 e 38).

Existe, assim, aumento no interesse na farmacologia das purinas e no papel potencial dos agentes purinérgicos no tratamento da dor e de diversos distúrbios, particularmente os de origem trombotica e respiratória. Somente agora começa a revelar-se a total complexidade do controle dos sistemas purinérgicos e sua importância em diversos mecanismos fisiopatológicos; além disso, está em seus primórdios a compreensão da relevância terapêutica dos diversos subtipos de receptores.¹ Apesar de não existirem dúvidas de que os fármacos que afetam esses sistemas ganharão importância cada vez maior, pelo fato de o panorama geral ainda estar impreciso focaremos nossa discussão em apenas algumas áreas promissoras.

A Figura 16.1 resume os mecanismos pelos quais as purinas são liberadas e interconvertidas, além dos principais tipos de receptores onde elas atuam.

RECEPTORES PURINÉRGICOS

As purinas exercem seus efeitos biológicos por meio de três famílias de receptores. A Tabela 16.1 lista os receptores e traz um resumo do que se sabe a respeito de seus sistemas de sinalização, seus ligantes endógenos e antagonistas de interesse farmacológico. Entretanto, deve ser observado que a família dos receptores purinérgicos está em crescimento e sua farmacologia pode trazer certa confusão. Isso ocorre em

parte porque os nucleotídeos são rapidamente degradados por ectoenzimas e também existem evidências de interconversão pela troca de fosfato. Assim, é possível visualizar uma situação em que o ATP pode produzir efeitos em todas as três subclasses de receptores, dependendo da extensão de sua hidrólise enzimática.

Os três principais tipos de receptores de purinas são:

1. *Receptores de adenosina* (A_1 , A_{2A} , A_{2B} e A_3), anteriormente conhecidos como *receptores P_1* , são receptores acoplados à proteína G que regulam o AMPc.
2. *Receptores metabotrópicos P_2Y* (P_2Y_{1-14}) são receptores acoplados à proteína G que utilizam tanto ativação pelo AMPc quanto pela fosfolipase C como seu sistema de sinalização (Cap. 3). Eles respondem a diversos nucleotídeos de adenina, e em geral preferem ATP em relação ao ADP ou AMP.
3. *Receptores ionotrópicos P_2X* (P_2X_{1-7}) são canais catiônicos multiméricos regulados por ATP.

Os subtipos de cada família podem ser distinguidos com base em sua estrutura molecular, assim como por sua seletividade por agonistas e antagonistas. A seletividade por antagonistas em geral tem sido determinada pelo uso de grupos de compostos experimentais com graus variados de seletividade pelo receptor, o que não será nosso foco neste capítulo. O grupo P_2Y é particularmente problemático: diversos receptores foram clonados com base na homologia com outros membros da família, mas seus ligantes ainda precisam ser identificados (em outras palavras, eles encontram-se na situação de "receptores órfãos"). Além disso, alguns membros dessa família também reconhecem pirimidinas, tais como UTP e UDP, assim como as purinas, e algumas vezes são classificados como *pirimidinoceptores*. Pouco se sabe a respeito do papel das pirimidinas na sinalização celular.

Com exceção dos antagonistas P_2Y_{12} plaquetários, tais como o **clopidogrel**, existem poucos agentes terapêuticos que atuam nesses receptores; assim, nossa discussão ficará restrita a alguns aspectos proeminentes e interessantes. A lista de artigos sugeridos para leitura fornece mais informações.

ADENOSINA COMO MEDIADOR

Sendo a mais simples das purinas, a adenosina é encontrada em líquidos biológicos por todo o organismo. Ela é encontrada livre no citosol de todas as células e é transportada para dentro e para fora principalmente por um transportador de membrana. Pouco se sabe a respeito do controle desse processo, mas as concentrações extracelulares são geralmente bem baixas quando comparadas aos níveis intracelulares. A adenosina nos tecidos vem em parte desta fonte intracelular e em parte a partir da hidrólise extracelular do ATP ou ADP liberados (Fig. 16.1).

Virtualmente, todas as células expressam um ou mais receptores do tipo A; conseqüentemente, a adenosina produz muitos efeitos farmacológicos, tanto no SNC quanto na periferia. Com base em sua capacidade de inibir a função celular, e assim minimizar as necessidades metabólicas das células, uma de suas funções pode ser o de um agente protetor "agudo" que é liberado imediatamente quando a integridade do tecido é ameaçada (p. ex., pela isquemia coronariana ou cerebral; Caps. 21 e 39). Sob condições menos extremas, as variações na liberação de adenosina podem ter um papel

¹De fato, recentemente foi lançada uma revista científica, a *Purinergic Signaling*, dedicada exclusivamente a esses aspectos.

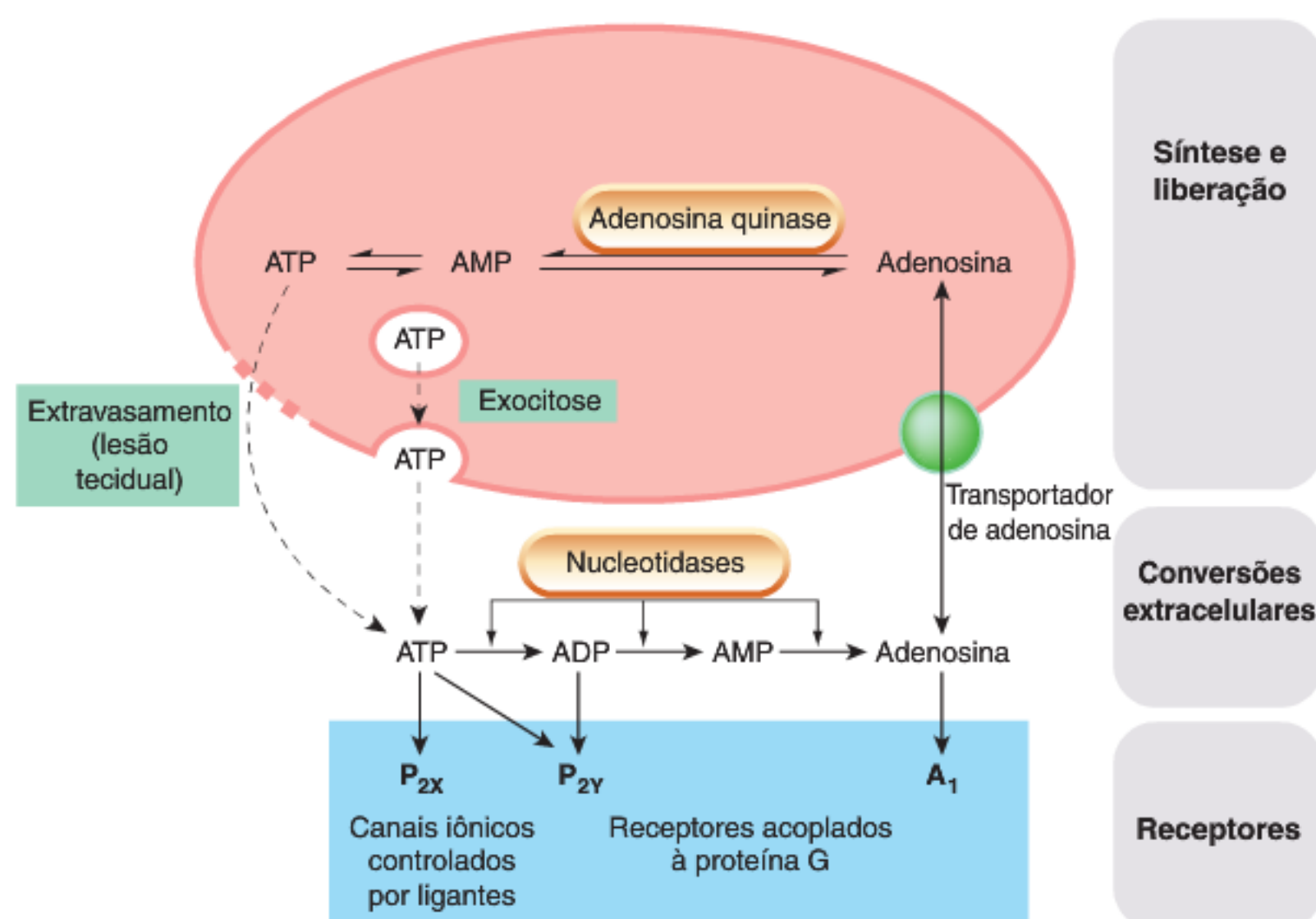


Fig. 16.1 Purinas como mediadores. O ATP (e, nas plaquetas, o ADP) é armazenado em vesículas e liberado por exocitose. Ele também está presente no citosol das células, de onde grande quantidade pode ser liberada após lesão celular. A adenosina está presente no citosol de todas as células e é capturada e liberada por meio de um transportador de membrana específico. Quando liberados, o ATP e o ADP são rapidamente convertidos em adenosina pela ação de nucleotidasas teciduais.

Purinas como mediadores

- A **adenosina** atua por meio de receptores A_1 , A_{2A} , A_{2B} e A_3 , acoplados à proteína G, vinculados a inibição ou estimulação da adenilil ciclase. Os receptores de adenosina são bloqueados por metilxantinas tais como a **teofilina**.
 - A adenosina afeta muitas células e tecidos, incluindo a musculatura lisa e células nervosas. Ela não é um transmissor convencional, mas pode ser importante como um hormônio local e "modulador homeostático".
 - Sítios de ação importantes incluem o coração e os pulmões. A adenosina possui ação muito curta, sendo às vezes utilizada em função de seus efeitos antiarrítmicos.
- O **ADP** atua por meio da família de receptores "metabotrópicos" acoplados à proteína G, P_2Y_{1-14} . Esses receptores vinculam-se a AMPc ou PLC β .
 - Importantes sítios de ação incluem as plaquetas, onde o ADP liberado a partir dos grânulos promove sua agregação

por atuar sobre o receptor PY_{12} . Esse efeito é antagonizado pelo fármaco **clopidogrel**.

- O **ATP** é armazenado em vesículas e liberado por exocitose. O ATP citoplasmático pode ser liberado quando ocorre lesão celular. Ele também funciona como um mediador intracelular, inibindo a abertura de canais de potássio de membrana.
 - O ATP pode atuar por meio de receptores P_2Y ou P_2X , os quais são canais iônicos controlados por ligantes.
 - A suramina bloqueia as ações do ATP na maior parte dos receptores.
 - Importantes locais de ação do ATP incluem o SNC, vias periféricas e centrais e células inflamatórias.
 - O ATP liberado é rapidamente convertido em ADP e adenosina, que podem atuar em outros receptores purinérgicos.

no controle do fluxo sanguíneo e (por meio de efeitos nos corpos carotídeos) na respiração, ajustando-os às necessidades metabólicas dos tecidos.

ADENOSINA E O SISTEMA CARDIOVASCULAR

A adenosina inibe a condução cardíaca e parece que todos os seus quatro receptores estão envolvidos nesse efeito. Por causa disso, a adenosina em si pode ser utilizada como um fármaco, sendo administrada na forma de injeção intravenosa em *bolus* para interromper a taquicardia supraventricular (Cap. 21). Nesse caso, seu uso é mais seguro do que

alternativas como os antagonistas β -adrenérgicos ou o **verapamil**, por causa de sua curta duração da ação: ela é destruída ou capturada em poucos segundos após a administração intravenosa. Foram descobertos análogos de duração mais prolongada que também mostram maior seletividade pelo receptor. A recaptura de adenosina é bloqueada (e assim sua ação é prolongada) pelo **dipiridamol**, um fármaco vasodilatador e antiplaquetário (Cap. 24).

ADENOSINA E ASMA

Os receptores de adenosina podem ser encontrados em todos os tipos celulares envolvidos na asma, e sua farmaco-

Tabela 16.1 Receptores purinérgicos

Receptor	Subtipo	Classe	Principais ligantes endógenos	Observações
Adenosina (também chamada P ₁)	A ₁	Acoplado à proteína G (G _{i/o}) Diminui AMPc	Adenosina (alta afinidade)	Cafeína, teofilina (antagonistas)
	A _{2A}	Acoplado à proteína G (G _s) Aumenta AMPc	Adenosina (alta afinidade)	Cafeína, teofilina (antagonistas)
	A _{2B}	Acoplado à proteína G (G _{s/q}) Aumenta AMPc	Adenosina (baixa afinidade)	Teofilina (antagonista)
	A ₃	Acoplado à proteína G (G _{i/o}) Diminui AMPc	Adenosina (baixa afinidade)	Teofilina (antagonista)
P2Y "metabotrópico" ^a	P2Y ₁	Acoplado à proteína G (principalmente G _i)	ATP (antagonista ou agonista parcial)	Suramina (antagonista)
	P2Y ₂		Adenina, UTP e ATP	Suramina (antagonista)
	P2Y ₄	Ativa PLCβ, mobiliza Ca ²⁺	ATP (antagonista) e UTP	Pirimidinoceptor
	P2Y ₆	Algumas vezes altera AMPc	UDP	—
	P2Y ₁₁		ATP > ADP	Suramina (antagonista)
	P2Y ₁₂	Acoplado à proteína G (principalmente G _{i/o}) Reduz AMPc	ADP	Receptor de ADP em plaquetas Clopidogrel, prasugrel e ticlopidina (antagonistas potentes)
	P2Y ₁₃		ADP	—
P2X "ionotrópico"	P2Y ₁₄		UDP-glicose	Pirimidinoceptor
	P2X ₁	Canais iônicos, controlados pelo receptor, seletivos para cátions	ATP	Suramina (antagonista)
	P2X ₂			
	P2X ₃			
	P2X ₄			
	P2X ₅			
	P2X ₆			
	P2X ₇			

^aEstão listados somente receptores funcionais humanos. Os números ausentes nas sequências indicam que apesar de esses receptores terem sido clonados, seus ligantes ainda não foram identificados. Uma família de receptores relacionados que liga AMPc extracelular (CAR_{1,4}) foi omitida, já que pouco se sabe a respeito de sua biologia.

logia geral é complexa. Entretanto, por sua ação através do receptor A₁, a adenosina promove a liberação de mediadores dos mastócitos e causa aumento da secreção de muco, broncoconstrição e ativação leucocitária. As metilxantinas, especialmente os análogos da **teofilina** (Cap. 27), são antagonistas de receptores da adenosina. A teofilina tem sido utilizada no tratamento da asma, e parte de sua atividade benéfica pode ser atribuída ao seu antagonismo do receptor A₁; entretanto, as metilxantinas também aumentam o AMPc pela inibição da fosfodiesterase, o que contribui para as suas ações farmacológicas independentemente do antagonismo do receptor de adenosina. Postula-se que determinados derivados de teofilina apresentem maior seletividade para receptores de adenosina quando em relação à fosfodiesterase. Diferentemente do receptor A₁, a ativação do subtipo A_{2A} exerce um expressivo efeito protetor e anti-inflamatório.

A ativação do receptor A_{2B} também promove liberação de mediadores dos mastócitos, enquanto o papel do receptor A₃ ainda não foi totalmente elucidado. Atualmente, sugere-se que um antagonista dos receptores A₁ e A_{2B} ou um agonista dos receptores A_{2A} representariam um avanço terapêutico significativo (Brown *et al.*, 2008).

ADENOSINA NO SNC

Atuando por meio dos receptores A₁ e A_{2A}, a adenosina possui efeito inibitório sobre muitos neurônios no SNC; a estimulação experimental após o consumo de metilxanti-

nas como a **cafeína** (Cap. 47) ocorre em parte como resultado do bloqueio desses receptores.

ADP COMO MEDIADOR

O ADP é em geral armazenado em vesículas nas células. Quando liberado, ele exerce seus efeitos biológicos predominantemente por meio de receptores da família P2Y.

ADP E PLAQUETAS

As vesículas secretórias das plaquetas sanguíneas armazenam tanto ATP quanto ADP em altas concentrações, liberando-os quando as plaquetas são ativadas (Caps. 23 e 24). Um dos muitos efeitos do ADP é promover a agregação plaquetária, de modo que esse sistema fornece um *feedback* positivo — um mecanismo importante para o controle desse processo. O receptor envolvido é o P2Y₁₂. O **clopidogrel**, o **prasugrel** e o agente mais antigo, a **ticlopidina** (não disponível no Reino Unido)* são antagonistas de receptores P2Y₁₂ e exercem seus efeitos antiagregantes por meio desse mecanismo (Cap. 24).

*Nota da Revisão Científica: Mas disponível (várias preparações farmacêuticas) no Brasil.

ATP COMO MEDIADOR

O ATP exerce sua ação principalmente por meio de receptores P2X. O domínio extracelular desses receptores multiméricos pode ligar três moléculas de ATP. Quando ativado, o receptor controla a abertura dos canais iônicos cátion-seletivos que disparam o avanço da sinalização intracelular. As outras ações do ATP em mamíferos são mediadas pelos receptores P2Y. A **suramina** (um fármaco desenvolvido para o tratamento de infecções por tripanossomas) e um composto experimental PPADS antagonizam o ATP e possuem atividade inibitória de amplo espectro na maior parte dos receptores P2X e P2Y. O ATP está presente em todas as células em concentrações milimolares e é liberado, de forma independente de exocitose, no caso de dano celular (p. ex., por isquemia). O ATP liberado das células é rapidamente desfosforilado por uma variedade de nucleotidases tecido-específicas, produzindo ADP e adenosina (Fig. 16.1), sendo que ambos produzem uma variedade de efeitos mediados por receptores. O papel do ATP intracelular em controlar canais de potássio de membrana, os quais são importantes no controle da musculatura lisa vascular (Cap. 22) e na secreção de insulina (Cap. 30), é bem diferente de sua função como transmissor.

ATP COMO NEUROTRANSMISSOR

Durante muito tempo houve resistência à ideia de que um metabólito comum como o ATP pudesse ser um membro da elite dos neurotransmissores, porém atualmente esse conceito encontra-se bem estabelecido. O ATP é um transmissor na periferia, tanto como mediador primário quanto como um cotransmissor nos terminais nervosos noradrenérgicos. Os subtipos de receptores predominantemente expressos em neurônios são o P2X₂, P2X₄ e P2X₆. O receptor P2X₁ predomina na musculatura lisa.

O nucleotídeo está contido em vesículas sinápticas tanto nos neurônios adrenérgicos quanto nos colinérgicos, e é responsável por muitos dos efeitos produzidos pela estimulação dos nervos autonômicos que não são causados pela acetilcolina ou pela norepinefrina (Cap. 12). Esses efeitos incluem o relaxamento da musculatura lisa intestinal evocada

pela estimulação simpática e a contração da bexiga produzida pelos nervos parassimpáticos. Burnstock e colaboradores mostraram que o ATP é liberado durante a estimulação do nervo de forma dependente de Ca²⁺, e que o ATP exógeno em geral mimetiza os efeitos da estimulação de diversas preparações. O ATP funciona como um transmissor convencional "rápido" no SNC e em gânglios autônomos.

A adenosina, produzida após hidrólise de ATP, exerce efeitos inibitórios pré-sinápticos sobre a liberação de transmissores excitatórios no SNC e na periferia.

ATP NA NOCIPECÇÃO

A dor causada pela injeção de ATP é resultado da ativação dos receptores P2X₂ e/ou P2X₃ nos neurônios aferentes envolvidos na transdução da nocicepção (Cap. 41). Curiosamente, os mesmos receptores parecem estar envolvidos na percepção do sabor na língua. Em outra região do SNC, os receptores P2X₄ na micróglia podem ser importantes no desenvolvimento da dor neuropática.

ATP NA INFLAMAÇÃO

O receptor P2X₇ está amplamente distribuído nas células no sistema imunológico, e o ATP, aparentemente atuando por meio desse receptor, causa a liberação de citocinas e outros mediadores da resposta inflamatória por parte de macrófagos e mastócitos. Camundongos com deleção do receptor por técnicas genéticas mostram redução da capacidade de desenvolver inflamação crônica.

PERSPECTIVAS FUTURAS

Embora seja verdade que poucos fármacos atualmente disponíveis atuem por meio de receptores purinérgicos quando comparados, por exemplo, com os receptores 5-HT, discutidos no Capítulo 15, a área como um todo é promissora para futura exploração terapêutica, particularmente no tratamento da asma (Brown *et al.*, 2008), da dor (Liu *et al.*, 2005; Burnstock, 2006) e nos distúrbios gastrintestinais (Burnstock, 2008), na dependência de serem encontrados compostos com suficiente seletividade para os receptores.

REFERÊNCIAS E LEITURA ADICIONAL

- (Advertência: a nomenclatura destes receptores foi alterada diversas vezes e isto pode dificultar a leitura de artigos científicos mais antigos. Para a última versão da nomenclatura, sempre recorrer ao site <http://www.iuphar-db.org>)
- Brown, R.A., Spina, D., Page, C.P., 2008. Adenosine receptors and asthma. *Br. J. Pharmacol.* 153 (Suppl. 1), S446–S456. *(Uma revisão excelente da farmacologia da adenosina nos pulmões. Muito acessível)*
- Brundage, J.M., Dunwiddie, T.V., 1997. Role of adenosine as a modulator of synaptic activity in the central nervous system. *Adv. Pharmacol.* 39, 353–391. *(Bom artigo de revisão)*
- Burnstock, G., 2002. Potential therapeutic targets in the rapidly expanding field of purinergic signalling. *Clin. Med.* 2, 45–53.
- Burnstock, G., 2006. Purinergic P2 receptors as targets for novel analgesics. *Pharmacol. Ther.* 110, 433–454. *(Este artigo e as revisões seguintes do mesmo autor cobrem diversos aspectos da sinalização purinérgica e suas aplicações terapêuticas)*
- Burnstock, G., 2008. Purinergic receptors as future targets for treatment of functional GI disorders. *Gut* 57, 1193–1194.
- Cunha, R.A., 2001. Adenosine as a neuromodulator and as a homeostatic regulator in the nervous system: different roles, different sources and different receptors. *Neurochem. Int.* 38, 107–125. *(Revisão especulativa a respeito das funções da adenosina no sistema nervoso)*
- Fredholm, B.B., Arslan, G., Halldner, L., et al., 2001. Structure and function of adenosine receptors and their genes. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 362, 364–374. *(Artigo geral de revisão)*
- Illes, P., Klotz, K.-N., Lohse, M.J., 2000. Signalling by extracellular nucleotides and nucleosides. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 362, 295–298. *(Artigo introdutório de uma série de revisões úteis a respeito dos mecanismos purinérgicos, no mesmo volume)*
- Khakh, B.S., North, R.A., 2006. P2X receptors as cell-surface ATP sensors in health and disease. *Nature* 442, 527–532. *(Revisão excelente e de leitura muito agradável a respeito dos receptores P2X. Recomendada)*
- Klotz, K.-N., 2000. Adenosine receptors and their ligands. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 362, 382–391. *(Descrição dos agonistas e antagonistas dos receptores de adenosina)*
- Liu, X.J., Salter, M.W., 2005. Purines and pain mechanisms: recent developments. *Curr. Opin. Investig. Drugs* 6, 65–75.
- Stone, T.W., 2002. Purines and neuroprotection. *Adv. Exp. Med. Biol.* 513, 249–280.
- Surprenant, A., North, R.A., 2009. Signaling at purinergic P2X receptors. *Annu. Rev. Physiol.* 71, 333–359. *(Revisão extremamente abrangente a respeito da biologia dos receptores P2X para os interessados em acompanhar as tendências mais recentes a respeito do assunto)*
- von Kügelgen, I., Wetter, A., 2000. Molecular pharmacology of P2Y receptors. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 362, 310–323.

17

Hormônios locais: citocinas, lipídeos biologicamente ativos, aminas e peptídeos

CONSIDERAÇÕES GERAIS

No Capítulo 6 discutimos a ação das células na defesa do hospedeiro e fizemos referência ao papel fundamental desempenhado por mensageiros químicos solúveis na resposta inflamatória. Neste capítulo, fazemos um estudo minucioso sobre esses mediadores, assim como de outros que, mesmo tendo um papel fisiológico normal, quando necessário são recrutados pelo mecanismo de defesa do hospedeiro. As exceções são as citocinas e as quimiocinas que, em regra geral, têm importância principalmente na inflamação e na imunidade. Muitos dos mediadores descritos aqui são alvos importantes para a ação de fármacos anti-inflamatórios e outros.

INTRODUÇÃO

Um “mediador” é funcionalmente definido como uma substância que preenche um conjunto de critérios, geralmente baseados no modelo originalmente sugerido por Sir Henry Dale em 1993. Uma versão modificada, mais aplicável ao campo atualmente, foi considerada por Dale & Foreman (1994). Eles definiram um “mediador” como uma substância que preenche certos critérios, incluindo os seguintes:

- Ao aplicar a substância, ela deve produzir o efeito em questão e os receptores devem estar presentes no local.
- A via de síntese deve estar presente e a substância deve ser gerada localmente.
- Deve haver um mecanismo para o término de seus efeitos.
- Havendo interferência em sua síntese, liberação ou no término de ação, a reação fisiológica deve modificar-se em conformidade com a alteração.

Os principais mediadores da inflamação serão descritos a seguir, começando com as citocinas.

CITOCINAS

“Citocina” é um termo funcionalmente genérico que é aplicado a mediadores proteicos ou polipeptídicos sintetizados e liberados por células do sistema imunológico durante a inflamação. Eles são extremamente importantes para a coordenação geral da resposta inflamatória. As citocinas atuam localmente por mecanismos *autócrinos* ou *parácrinos*. Sua síntese é acentuadamente suprarregulada (*upregulated*) durante episódios de inflamação e elas geralmente exercem suas ações em concentrações muito baixas (subnanomolar).

Na célula-alvo, as citocinas ligam-se a e ativam receptores específicos de alta afinidade que, na maioria dos casos, também são suprarregulados durante a inflamação. À exceção das quimiocinas (ver adiante), que atuam em receptores acoplados à proteína G, a maioria das citocinas atua sobre receptores ligados a quinases, regulando cascatas de fosforilação que afetam a expressão gênica, como, por exemplo, a via Jak/Stat (Cap. 3).

Além de suas próprias ações diretas sobre as células, algumas citocinas amplificam a inflamação por indução da formação de outros mediadores inflamatórios. Algumas podem induzir receptores para outras citocinas nas suas células-alvo ou podem realizar interações sinérgicas ou antagônicas com outras citocinas. As citocinas foram comparadas a uma complexa linguagem de sinalização, em que a resposta final envolvendo uma célula em particular é determinada pela intensidade e pelo número das diferentes mensagens recebidas ao mesmo tempo na superfície celular.

Vários sistemas para classificação das citocinas podem ser encontrados na literatura, assim como um grande número de diagramas ilustrando as complexas redes de citocinas interagindo umas com as outras e com uma variedade de células-alvo. Nenhum sistema de classificação faz jus à complexidade da biologia das citocinas. A terminologia e a nomenclatura são desanimadoras, e uma abordagem abrangente desta área está além do alcance deste livro. Entretanto, para o propósito deste capítulo, a Tabela 17.1 lista algumas espécies significativas e suas ações biológicas usando um esquema de classificação muito simplificado. O aficionado por citocinas pode encontrar outras tabelas de classificação em Janeway *et al.* (2004), ou utilizando as páginas da Internet listadas no final deste capítulo.

Mais de 100 citocinas foram identificadas e divididas em quatro grupos principais, denominados *interleucinas*, *quimiocinas*, *interferonas* e *fatores estimuladores de colônias* (estes últimos discutidos separadamente no Cap. 25).

INTERLEUCINAS

Esta denominação deve-se ao seu papel na sinalização entre leucócitos, porém a distinção vem ficando cada vez menos útil com o passar do tempo. Consideram-se interleucinas (IL) pró-inflamatórias primárias o fator de necrose tumoral (TNF)- α e a IL-1. Na realidade, a IL-1 compreende uma família de três citocinas composta de dois agonistas, IL-1 α e IL-1 β , e surpreendentemente, um *antagonista* endógeno do receptor da IL-1 (IL-1ra).¹ Durante a inflamação, macrófagos e várias outras células liberam misturas destas interleucinas, o que pode iniciar a síntese e a liberação de uma cascata de citocinas secundárias, entre as quais estão as quimiocinas (ver adiante). Algumas interleucinas são anti-inflamatórias e incluem o fator transformador de crescimento (TGF, do inglês, *transforming growth factor*)- β , IL-4, IL-10 e IL-13. As interleucinas anti-inflamatórias inibem a produção de quimiocinas e podem inibir respostas conduzidas pelas células T auxiliares (T-helper) (Th)1, cuja ativação inapropriada está envolvida na patogênese de várias doenças. Tanto o TNF- α como a IL-1 constituem importantes alvos para agentes biológicos anti-inflamatórios (Cap. 26).

¹É provável que o leitor tenha tido a expectativa que a evolução tivesse gerado mais exemplos de antagonistas endógenos de receptores como reguladores fisiológicos, mas com exceção do IL-1ra, eles são somente usados como toxinas direcionados contra outras espécies.

Tabela 17.1 Alguns exemplos de citocinas significantes e suas ações

Principal função	Citocina	Principais células geradoras	Principal célula-alvo/ação	Comentários
Citocinas que estimulam a proliferação e a diferenciação das células do sistema imunológico	IL-1	Monócitos/macrófagos e outras células	Estimula a proliferação, a maturação e a ativação de linfócitos Th, B e NK: causa inflamação, febre	Dois subtipos e a IL-1ra — um antagonista de receptor
	IL-2	Células Th1	Estimula a proliferação, a maturação e a ativação das células T, B e NK	
	IL-4	Células Th2	Estimula a proliferação, a maturação das células T e B e a síntese de IgG e IgE	Alvo para fármacos anti-inflamatórios (Cap. 26)
	IL-5	Células Th2	Estimula a proliferação, a maturação das células B e a síntese de IgA	
	IL-6	Monócitos/macrófagos e células Th2	Estimula a diferenciação das células B, plasmócitos e secreção de Ig	
	IL-10	Células Th2	Inibe a produção de citocinas por macrófagos Ativa as células B	Quimiocina C-X-C
	IL-17 GM-CSF	Células T, várias células Th	Estimula as células Th17 Estimula o crescimento de células dendríticas e outras células progenitoras	
Citocinas que sinalizam principalmente outras funções celulares	IL-8	Macrófagos, células endoteliais	Quimiotaxia de neutrófilos	
	MIP-1	Macrófagos/linfócitos	Quimiotaxia de monócitos/células T	Dois subtipos Quimiocina C-C
	TGF- α	Células T, monócitos	Quimiotaxia de macrófagos/linfócitos e síntese de IL-1	
	TNF- α	Macrófagos, mastócitos e células NK	Estimula a síntese de IgA pela célula B Estimula a expressão de citocinas em macrófagos Mata células tumorais	Alvo para fármacos anti-inflamatórios (Cap. 26)
	TNF- β	Células Th1	Estimula fagocitose e produção de NO em macrófagos Mata células tumorais	
	Eotaxina MCP-1	Diversas Osso e outras células	Quimiotaxia, ativação de eosinófilos Quimiotaxia de células T/células dendríticas	Quimiocina C-C Quimiocina C-C
	RANTES	Células T	Quimiotaxia de células T Quimiotaxia e ativação de outros leucócitos	
Interferonas	IFN- α	Leucócitos	Inibe a replicação viral em vários tipos celulares	Múltiplas espécies moleculares
	IFN- γ	Células Th1 e NK	Inibe a proliferação de células Th2 Estimula a morte de patógenos pelo macrófago	

GM-CSF, fator estimulador de colônias de macrófagos-granulócitos (*granulocyte-macrophage-colony-stimulating factor*); IFN, interferona; Ig, imunoglobulina; IL, interleucina; MCP, proteína quimioatraente de monócitos (*monocyte chemoattractant protein*); MIP, proteína inflamatória de macrófagos (*macrophage inflammatory protein*); NK, *natural killer* (célula); NO, óxido nítrico (*nitric oxide*); RANTES, regulada na ativação, expressa e secretada por células T normais (*regulated on activation normal T cell expressed and secreted*); TGF, fator transformador de crescimento (*transforming growth factor*); Th, T-helper (célula); TNF, fator de necrose tumoral (*tumour necrosis factor*).

QUIMIOCINAS

As quimiocinas são definidas como *citocinas quimiotáticas* que controlam a migração de leucócitos, funcionando como coordenadoras de tráfego celular durante reações imunológicas e inflamatórias. Novamente, a nomenclatura (e a classificação) é confusa, visto que alguns mediadores que não são citocinas também controlam o movimento dos leucócitos (C5a, LTB₄, f-Met-Leu-Phe etc.; Fig. 6.2). Além disso, muitas quimiocinas apresentam outras ações, como, por exemplo, causam desgranulação de mastócitos ou promovem angiogênese.

Mais de 40 quimiocinas foram identificadas, e para aqueles que não são quimiocinologistas profissionais, elas podem ser convenientemente distinguidas levando-se em consideração a configuração dos principais resíduos de cisteína em sua cadeia polipeptídica. As quimiocinas com uma cisteína são conhecidas como *quimiocinas-C*. Se existirem dois resíduos adjacentes, elas são chamadas de *quimiocinas C-C*. Outros membros têm cisteínas separadas por um (quimiocinas C-X-C) ou três outros resíduos (quimiocinas C-XXX-C).

As quimiocinas C-X-C (o principal exemplo é a IL-8; Fig. 6.2) atuam em neutrófilos e estão envolvidas predominantemente nas respostas inflamatórias agudas. As quimiocinas C-C (os principais exemplos são eotaxina, MCP-1 e RANTES²) atuam em monócitos, eosinófilos e outras células, e estão envolvidas predominantemente nas respostas inflamatórias crônicas.

▼ De modo geral, as quimiocinas atuam por meio de receptores acoplados à proteína G, cuja expressão alterada ou inapropriada tem implicações na esclerose múltipla, no câncer, na artrite reumatoide e em algumas doenças cardiovasculares (Gerard & Rollins, 2001). Alguns tipos de vírus (herpesvírus, citomegalovírus, poxvírus e membros da família dos retrovírus) podem exaurir o sistema de quimiocinas e subverter as defesas do hospedeiro (Murphy, 2001). Alguns produzem proteínas que mimetizam quimiocinas ou receptores de quimiocinas do hospedeiro, alguns atuam como antagonistas dos receptores de quimiocinas e outros, ainda, se fazem passar por fatores de crescimento ou fatores angiogênicos. O vírus HIV causador da AIDS é responsável pela mais audaciosa exaustão do sistema de quimiocinas do hospedeiro. Este vírus tem uma proteína (gp120) no seu envelope que reconhece e se liga a receptores CD4 da célula T e a um correceptor de quimiocina que franqueia sua entrada na célula T (Cap. 51).

INTERFERONAS

Existem três classes de interferonas, denominadas IFN- α , IFN- β e IFN- γ . A IFN- α não é uma substância isolada, mas uma família de aproximadamente 20 proteínas com atividades semelhantes. A IFN- α e a IFN- β possuem atividade antiviral, sendo que a IFN- α também apresenta alguma ação antitumoral. Ambas são liberadas por células infectadas por vírus e ativam mecanismos antivirais nas células vizinhas. A IFN- γ desempenha um papel na indução de respostas Th1 (Fig. 6.3; ver também Abbas *et al.*, 1996).

USO CLÍNICO DAS INTERFERONAS

A IFN- α é utilizada no tratamento das hepatites B e C crônicas e apresenta alguma atividade contra o herpes-zóster e na prevenção do resfriado comum. Foi relatada uma ação antitumoral contra alguns linfomas e tumores sólidos. Pode ocorrer uma variedade de efeitos colaterais dose-dependentes. A IFN- β é utilizada em alguns pacientes com esclerose múltipla, enquanto a IFN- γ é utilizada na doença gra-

Usos clínicos das interferonas

- α : Hepatite crônica tipo B ou C (idealmente em combinação com **ribavirina**).
- Doença maligna (isolada ou em combinação com outros fármacos, p. ex., **citarabina**): leucemia mieloide crônica (LMC), leucemia de células pilosas, linfoma folicular, carcinoide metastático, mieloma múltiplo, melanoma maligno (como coadjuvante de cirurgia), síndrome mielodisplásica.
- Em conjunto com o polietileno glicol ("peguilação") resulta em preparações que são mais lentamente eliminadas e são administradas intermitentemente por via subcutânea.
- β : esclerose múltipla (especialmente a forma recorrente remissiva desta doença).
- β : para reduzir a frequência de infecções em crianças com doença granulomatosa crônica.

Citocinas

- As citocinas são polipeptídeos que são rapidamente induzidos e liberados durante a inflamação. Elas regulam a ação das células inflamatórias e do sistema imunológico.
- A superfamília das citocinas inclui *interferonas*, *interleucinas*, *quimiocinas* e *fatores estimulantes de colônias*.
- Utilizando tanto mecanismos autócrinos quanto parácrinos, exercem efeitos complexos sobre leucócitos, células endoteliais vasculares, mastócitos, fibroblastos, células-tronco hematopoéticas e osteoclastos, controlando a proliferação, a diferenciação e/ou a ativação.
- A IL-1 e o TNF- α são citocinas inflamatórias primárias importantes que induzem a formação de outras citocinas.
- As quimiocinas, tais como a IL-8, estão envolvidas principalmente no controle do tráfego de células.
- As interferonas IFN- α e IFN- β possuem atividade antiviral. A IFN- α é usada como auxiliar no tratamento de infecções virais. A IFN- γ tem importante função imunorreguladora e é usada no tratamento da esclerose múltipla.

nulomatosa crônica em associação com fármacos antibacterianos (ver quadro clínico para mais detalhes).

O uso de agentes biológicos que alteram a ação das citocinas demonstra ser uma área particularmente produtiva no desenvolvimento de fármacos: diversas estratégias bem-sucedidas foram adotadas, incluindo neutralização direta com anticorpos ou uso de proteínas receptoras como "armadilhas" que removem o contingente biologicamente ativo da circulação. Estes mecanismos estão explicados em pormenores nos Capítulos 26 e 59.

HISTAMINA

Em um estudo clássico, Sir Henry Dale e seus colaboradores demonstraram que uma reação anafilática local (do tipo I ou

²MCP (*monocyte chemoattractant protein*), proteína quimioatraente de monócitos; RANTES (*regulated on activation normal T cell expressed and secreted*), regulada na ativação, expressa e secretada por células T normais.

"reação de hipersensibilidade imediata"; ver a seguir) era causada por reações antígeno-anticorpo em um tecido sensibilizado, e descobriram que a histamina mimetizava estes efeitos tanto *in vitro* quanto *in vivo*. Estudos posteriores confirmaram que a histamina está presente nos tecidos e é liberada (juntamente com outros mediadores, descritos mais adiante) durante a anafilaxia.

SÍNTESE E ARMAZENAMENTO DA HISTAMINA

A histamina é uma amina básica formada a partir da histidina pela *histidina descarboxilase*. Ela é encontrada na maioria dos tecidos, porém está presente em altas concentrações no pulmão e na pele e em concentrações particularmente elevadas no trato gastrointestinal. Em nível celular, ela é amplamente encontrada nos mastócitos (aproximadamente 0,1-0,2 pmol/célula) e basófilos (0,01 pmol/célula). Além de mastócitos, a histamina ocorre em "histaminócitos" no estômago e em *neurônios histaminérgicos* no cérebro (Cap. 38). Nos mastócitos e nos basófilos, a histamina é localizada em grânulos intracelulares, num complexo com uma proteína ácida e uma heparina de alto peso molecular, denominada *macro-heparina*.

LIBERAÇÃO DE HISTAMINA

A histamina é liberada dos mastócitos por exocitose durante reações inflamatórias ou alérgicas. Os estímulos incluem C3a e C5a que interagem com receptores de superfície específicos, e combinação de antígenos com anticorpos imunoglobulina (Ig)E fixados às células. Assim como em vários processos secretores (Cap. 4), a liberação de histamina é iniciada por uma elevação da $[Ca^{2+}]$ citosólica. Vários fármacos básicos, como a **morfina** e a **tubocurarina**, liberam histamina através de uma ação não relacionada a receptores. Os agentes que aumentam a formação de AMPc (p. ex., agonistas de receptores β -adrenérgicos; Cap. 14) inibem a secreção de histamina. A reposição da histamina secretada pelos mastócitos ou por basófilos é um processo lento, que pode levar dias ou semanas, enquanto a renovação da histamina nos histaminócitos gástricos é muito rápida. A histamina é metabolizada pela histaminase, pela enzima de metilação *imidazol-N-metiltransferase*, ou por ambas.

RECEPTORES DE HISTAMINA

A histamina atua em receptores acoplados à proteína G, dos quais foram identificados quatro tipos principais; todos estão associados a resposta inflamatória (para revisão, ver Gutzmer *et al.*, 2005). Os antagonistas seletivos dos receptores H_1 , H_2 e H_3 incluem **mepiramina**, **cimetidina** e **tioperamida**, respectivamente. Os agonistas seletivos para os receptores H_2 e H_3 são, respectivamente, **dimaprit** e **(R)-metilhistamina**. Os antagonistas dos receptores H_1 da histamina são os principais anti-histamínicos utilizados no tratamento da inflamação (sobretudo na rinite). Outros usos clínicos para os antagonistas dos subtipos podem ser encontrados nos Capítulos 27, 36 e 47. Até o momento da produção deste livro, a farmacologia dos receptores H_4 está menos avançada.

AÇÕES

Efeitos sobre o músculo liso. Atuando em receptores H_1 , a histamina estimula a contração do músculo liso do íleo, dos brônquios, dos bronquíolos e do útero. O efeito sobre o íleo não é tão pronunciado em humanos quanto na cobaia (este tecido permanece sendo a base padrão para o preparo do bioensaio da histamina). A histamina reduz o fluxo de ar na primeira fase da asma brônquica (Cap. 27 e Fig. 27.3).

Efeitos cardiovasculares. A histamina causa dilatação dos vasos sanguíneos em humanos através da sua ação sobre os receptores H_1 ; em alguns leitos vasculares o efeito é parcialmente dependente do endotélio. Ela também aumenta a frequência e o débito cardíaco através de sua ação sobre os receptores H_2 cardíacos.

Secreção gástrica. A histamina estimula a secreção de ácido gástrico através da sua ação sobre receptores H_2 . Em termos clínicos, esta é a ação mais importante da histamina, uma vez que ela está relacionada à patogênese da úlcera péptica. Essa ação é apresentada em detalhes no Capítulo 29.

Prurido. O prurido ocorre se a histamina for injetada ou aplicada na pele, porque ela estimula terminações nervosas sensitivas através de mecanismo H_1 -dependente.

Efeitos sobre o sistema nervoso central. A histamina é um transmissor no SNC (Cap. 38).

A "tríplice resposta". Quando injetada por via intradérmica, a histamina causa vermelhidão na pele, acompanhada de uma pápula com eritema circundante. Esta é a *tríplice resposta* descrita por Sir Thomas Lewis há mais de 80 anos e é explicada pelos efeitos precedentes. A vermelhidão reflete a vasodilatação das pequenas arteríolas e esfíncteres pré-capilares, enquanto a pápula é provocada pelo aumento da permeabilidade das vênulas pós-capilares. Estes efeitos são mediados principalmente através da ativação dos receptores H_1 . O eritema é um reflexo axônico: o estímulo de fibras nervosas sensitivas desencadeia impulsos antidrômicos através de ramos vizinhos do mesmo nervo, liberando vasodiladores como, por exemplo, o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP, do inglês, *calcitonin gene-related peptide*; Caps. 19 e 26).

Embora a liberação de histamina seja evidentemente capaz de produzir muitos dos sinais e sintomas inflamatórios, os antagonistas H_1 da histamina não têm muita utilidade clínica sobre a resposta inflamatória aguda em si, porque outros mediadores são mais importantes. A histamina, entretanto, desempenha papel significativo nas reações de hipersensibilidade do tipo I, tais como a rinite alérgica e

Histamina



- A histamina é uma amina básica, armazenada em grânulos de mastócitos e basófilos, e secretada quando a C3a e a C5a interagem com receptores de membrana específicos, ou quando o antígeno interage com a imunoglobulina E fixada à célula.
- A histamina produz seus efeitos através de ação sobre os receptores H_1 , H_2 ou H_3 (e possivelmente H_4) nas células-alvo.
- As principais ações no ser humano são:
 - estímulo da secreção gástrica (H_2)
 - contração da maioria dos músculos lisos, exceto em vasos sanguíneos (H_1)
 - estímulo cardíaco (H_2)
 - vasodilatação (H_1)
 - aumento da permeabilidade vascular (H_1).
- Injetada via intradérmica, a histamina causa a "tríplice resposta": *vermelhidão* (vasodilatação local), *pápula* (ação direta sobre os vasos sanguíneos) e *eritema* (devido a um reflexo "axônico" em nervos sensitivos, liberando um mediador peptídico).
- As principais funções fisiopatológicas da histamina são:
 - como estimulante da secreção de ácido gástrico (tratada com antagonistas do receptor H_2)
 - como um mediador das reações de hipersensibilidade do tipo I, como, por exemplo, a urticária e a febre do feno (tratadas com antagonistas do receptor H_1)
 - funções centrais (Cap. 36).

a urticária. A utilização de antagonistas H_1 nestas e em outras condições é tratada no Capítulo 26.

EICOSANOIDES

OBSERVAÇÕES GERAIS

Diferentemente da histamina, os eicosanoides não são pré-formados nas células e sim são gerados a partir de precursores fosfolipídicos quando há necessidade (*on demand*). Eles estão associados ao controle de vários processos fisiológicos e estão entre os mediadores e moduladores mais importantes da reação inflamatória (Fig. 17.1), em que constituem alvos muito relevantes para ação de fármacos.

O interesse pelos eicosanoides surgiu na década de 1930, após relatos de que o sêmen continha uma substância lipídica que causava contração da musculatura lisa uterina. Mais tarde, ficou claro que a *prostaglandina* (como o fator foi denominado³) não era uma substância única, mas toda uma família de componentes, que podem ser produzidos por praticamente todas as células a partir de ácidos graxos insaturados de 20 átomos de carbono.

³O nome surgiu devido a um erro anatômico. Em algumas espécies é difícil diferenciar as vesículas seminais, que são ricas em prostaglandinas, da glândula próstata, que por ironia não contém praticamente nada dessas substâncias. No entanto, o nome ficou estabelecido, sobrepondo-se ao termo *vesiglandina* o qual, embora tenha sido sugerido mais tarde, teria sido mais apropriado.

ESTRUTURA E BIOSÍNTESE

Em mamíferos, o principal precursor dos eicosanoides é o *ácido araquidônico* (ácido 5,8,11,14-eicosatetraenoico), um ácido graxo insaturado de 20 carbonos contendo quatro duplas ligações (daí *eicosa*, para referir-se aos 20 átomos de carbono, e *tetraenoico* para referir-se às quatro duplas ligações). Na maioria dos tipos celulares, o ácido araquidônico encontra-se esterificado no contingente de fosfolipídeos e a concentração do ácido livre é pequena. Os principais eicosanoides são as *prostaglandinas*, os *tromboxanos* e os *leucotrienos*, embora outros derivados do araquidonato também sejam produzidos, como, por exemplo, as *lipoxinas*. (O termo prostanoide será utilizado aqui para abranger tanto as prostaglandinas quanto os tromboxanos.)

Na maioria dos casos, a etapa inicial e limitante na síntese dos eicosanoides é a liberação do araquidonato, geralmente em um processo de etapa única catalisado pela enzima *fosfolipase A₂* (PLA₂; Fig. 17.2), embora algumas vezes seja utilizado um processo de múltiplas etapas envolvendo as fosfolipases C ou D em conjunto com a diacilglicerol lipase. Existem diversas espécies de PLA₂, porém a mais importante é provavelmente a PLA₂ citosólica, altamente regulada. Esta enzima produz não apenas o ácido araquidônico (e, desta forma, eicosanoides), mas também a *lisogliceril-fosforilcolina* (liso-PAF), o precursor do *fator ativador de plaquetas*, outro mediador inflamatório (Fig. 17.2).

A PLA₂ citosólica é ativada (e, portanto o ácido araquidônico é liberado) por fosforilação. Isso ocorre em resposta a eventos de transdução de sinal desencadeados por vários estímulos, como, por exemplo, a ação da trombina sobre plaquetas, do C5a sobre neutrófilos, da bradicinina sobre fibroblastos e das reações antígeno-anticorpo sobre mastócitos.

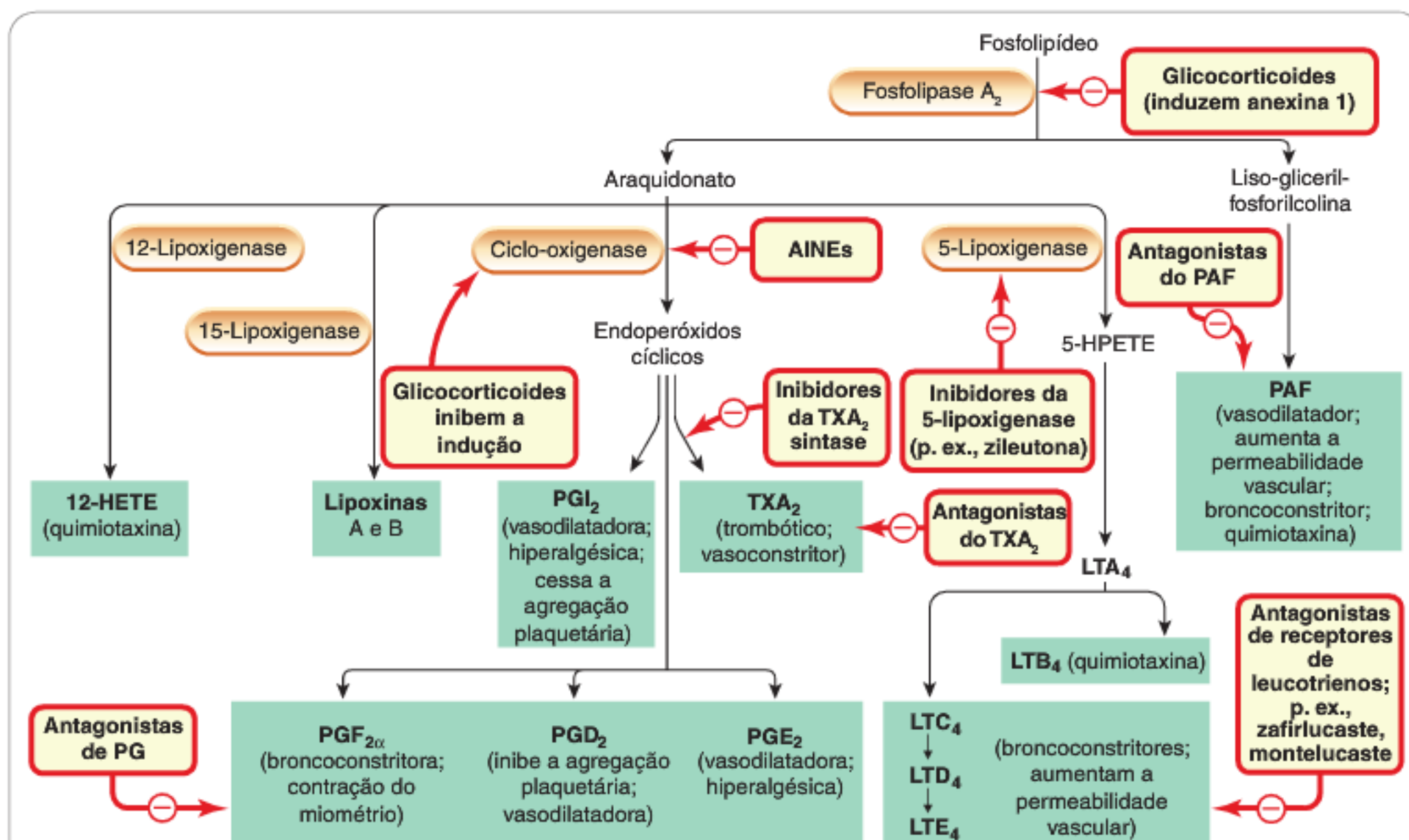


Fig. 17.1 Diagrama resumido dos mediadores inflamatórios derivados de fosfolipídeos, apresentando um esquema de suas ações e os sítios de ação dos fármacos anti-inflamatórios. Os metabólitos do araquidonato são eicosanoides. Os glicocorticoide inibem a transcrição do gene para ciclo-oxigenase-2, induzida em células inflamatórias por mediadores inflamatórios. Os efeitos da prostaglandina (PG)E₂ dependem de qual dos três receptores para este prostanoide é ativado. HETE, ácido hidroxi-eicosatetraenoico; HPETE, ácido hidroperoxieicosatetraenoico; LT, leucotrieno; AINE, anti-inflamatório não esteroidal; PAF, fator ativador de plaquetas (*platelet-activating factor*); PGI₂, prostaciclina; TX, tromboxano.

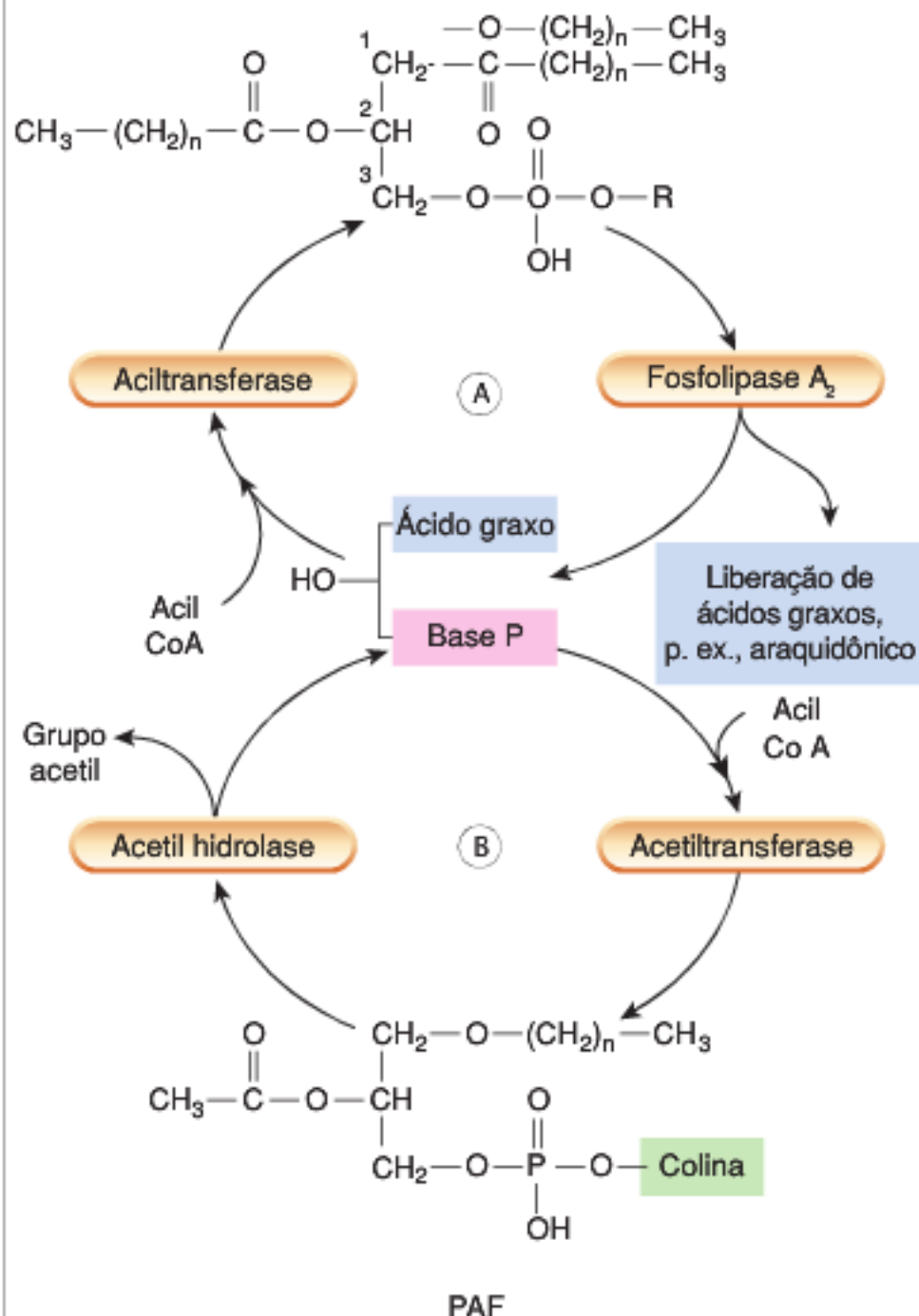


Fig. 17.2 Estruturas de fosfolídeos, liberação de ácidos graxos e precursores do fator ativador de plaquetas (PAF). No topo está ilustrada a estrutura de um fosfolídeo "genérico". Diferentes bases são encontradas no C3 formando espécies de fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina ou fosfatidilinositol. De um modo geral, os ácidos graxos insaturados tais como o ácido araquidônico são esterificados na posição C2 e os ácidos graxos saturados são conectados na posição C1. Dois tipos de conexão são possíveis: uma ligação éter ou uma ligação éster. O ácido araquidônico pode ser removido pela fosfolipase A₂ e usado para síntese de eicosanoides. Isso gera o liso-fosfolídeo que, em geral, sofre uma rápida reacilação e é reconvertido a fosfolídeos (A). Se a espécie for uma lisofosfatidilcolina contendo um ácido graxo hexadecil ou octadecil ligado ao éter no C1, ela pode servir como precursora do PAF que é produzido com uma etapa adicional de acetilação. O PAF é inativado pela acetil hidrolase que remove o grupo acetil e o converte de volta para liso-PAF, onde pode ser reciclado (B).

Em geral, a lesão celular também desencadeia o processo de ativação. O ácido araquidônico livre é metabolizado separadamente (ou algumas vezes juntamente) por diversas vias, incluindo as seguintes.

- **Ácido graxo ciclo-oxigenase (COX).** As duas principais isoformas, COX-1 e COX-2, transformam ácido araquidônico em prostaglandinas e tromboxanos.
- **Lipoxigenases.** Vários subtipos sintetizam leucotrienos, lipoxinas ou outros compostos (Figs. 17.1 e 17.3).

O Capítulo 26 trata em detalhes a maneira pela qual inibidores destas vias (incluindo os fármacos anti-inflamatórios

Mediadores derivados de fosfolídeos



- Os principais mediadores derivados de fosfolídeos são os eicosanoides (prostanoides e leucotrienos) e o fator de ativação de plaquetas (PAF, do inglês, *platelet-activating factor*).
- Os eicosanoides são sintetizados a partir do ácido araquidônico liberado diretamente dos fosfolídeos pela fosfolipase A₂, ou por um processo em duas etapas envolvendo a fosfolipase C e a diacilglicerol lipase.
- O araquidonato é metabolizado pela ciclo-oxigenase (COX)-1 ou pela COX-2 originando prostanoides, pela 5-lipoxigenase gerando leucotrienos e, após conversão posterior, lipoxinas.
- O PAF é derivado a partir de precursores fosfolípidicos pela fosfolipase A₂, originando o liso-PAF, que é, então, acetilado para produzir o PAF.

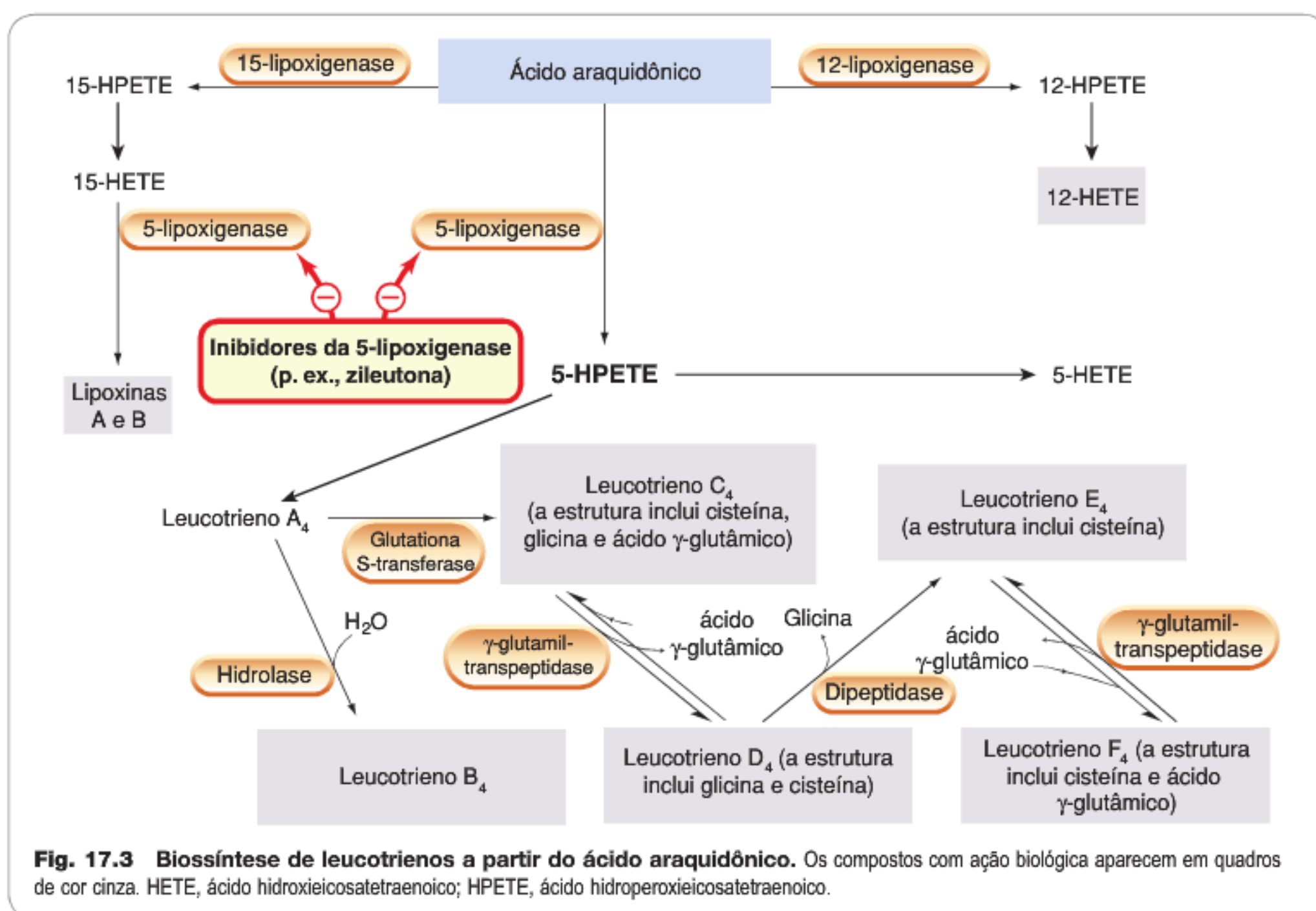
não esteroidais [AINEs] e os glicocorticoides) produzem efeitos anti-inflamatórios.

PROSTANOIDES

A COX-1 está presente na maioria das células na condição de enzima constitutiva produtora de prostanoides que atuam como reguladores homeostáticos (p. ex., na modulação de respostas vasculares), enquanto a COX-2 normalmente não está presente (pelo menos na maioria dos tecidos), sendo porém fortemente induzida por estímulos inflamatórios. Assim, acredita-se que a COX-2 seja a mais relevante para o tratamento da inflamação (ver Cap. 26 para uma discussão completa sobre este ponto). Ambas as enzimas catalisam a incorporação de duas moléculas de oxigênio em cada molécula de araquidonato, formando os *endoperóxidos* altamente instáveis, PGG₂ e PGH₂. Estes são rapidamente transformados por enzimas tipo isomerase ou sintase em PGE₂, PGI₂, PGD₂, PGF_{2α} e TXA₂, que são os principais produtos finais bioativos desta reação. O conjunto de eicosanoides assim produzido varia entre os tipos celulares, conforme as isomerases ou sintases de endoperóxidos específicas presentes. Em plaquetas, por exemplo, o TXA₂ predomina, enquanto o principal produto no endotélio vascular é a PGI₂. Os macrófagos, neutrófilos e mastócitos sintetizam uma mistura de produtos. Se o substrato for o ácido *eicosatrienoico* (três duplas ligações) em vez do ácido araquidônico, os prostanoides resultantes possuem somente uma única dupla ligação, por exemplo a PGE₁, enquanto o ácido *eicosapentaenoico*, que contém cinco duplas ligações, dá origem à PGE₃. O ácido eicosapentaenoico como substrato é importante porque está presente em abundância em alguns óleos de peixe e, se presente em quantidades suficientes na dieta, pode vir a representar uma fração significativa dos ácidos graxos das células. Quando isso ocorre, a produção da PGE₂ pró-inflamatória está diminuída e, mais significativamente, a geração de TXA₂ também diminui. Este fato pode fundamentar as ações anti-inflamatórias e cardiovasculares benéficas que são atribuídas às dietas ricas em óleo de peixe (ver *Resolvinas*, mais adiante).

CATABOLISMO DOS PROSTANOIDES

Este é um processo de múltiplas etapas. Após a captação mediada por transportadores, a maior parte das prostaglandinas é rapidamente inativada por enzimas "prostaglandina-específicas", e a seguir os produtos inativos são degradados por enzimas oxidantes de ácidos graxos. As enzimas



prostaglandina-específicas estão presentes em altas concentrações no pulmão, e 95% das PGE_2 , PGE_1 ou $PGF_{2\alpha}$ infundidas são inativadas durante a primeira passagem. A meia-vida da maioria das prostaglandinas na circulação é menos que 1 minuto.

A PGI_2 e o TXA_2 são levemente diferentes. Ambos são inerentemente instáveis e decaem espontaneamente e rapidamente em fluidos biológicos (dentro de 5 minutos e 30 segundos, respectivamente), dando origem a 6-ceto- $PGF_{1\alpha}$ e TXB_2 inativos. Ocorrem ainda outros passos metabólicos adicionais, porém sem relevância para os propósitos deste capítulo.

RECEPTORES DE PROSTANOIDES

Existem cinco classes principais de receptores de prostanoídes (Coleman & Humphrey, 1993), todos os quais são típicos receptores acoplados à proteína G (Tabela 17.2). Eles são denominados receptores DP, FP, IP, EP e TP, dependendo de se seus ligantes são espécies PGD , PGF , PGI , PGE ou TXA , respectivamente. Adicionalmente, alguns possuem subtipos; por exemplo, os receptores EP são subdivididos em quatro subgrupos.

AÇÕES DOS PROSTANOIDES

Os prostanoídes afetam a maioria dos tecidos e exercem uma desconcertante variedade de efeitos.

- A PGD_2 causa vasodilatação, inibição da agregação plaquetária, relaxamento da musculatura gastrointestinal e uterina, e modificação da liberação de hormônios hipotalâmicos/hipofisários. Ela tem um efeito broncoconstritor por ação sobre os receptores TP.
- A $PGF_{2\alpha}$ causa contração do miométrio em humanos (Cap. 34), luteólise em algumas espécies (p. ex., bovinos) e broncoconstrição em outras (gatos e cães).

- A PGI_2 causa vasodilatação, inibição da agregação plaquetária (Cap. 24), liberação de renina e natriurese através de seus efeitos na reabsorção tubular de Na^+ .
- O TXA_2 causa vasoconstrição, agregação plaquetária (Cap. 24) e broncoconstrição (mais pronunciada na cobaia do que em seres humanos).
- A PGE_2 apresenta as seguintes ações:
 - em receptores EP_1 causa contração do músculo liso brônquico e gastrointestinal
 - em receptores EP_2 causa broncodilatação, vasodilatação, estímulo das secreções intestinais e relaxamento da musculatura lisa gastrointestinal
 - em receptores EP_3 causa contração do músculo liso intestinal, inibição da secreção de ácido gástrico (Cap. 29), aumento da secreção gástrica de muco, inibição da lipólise, inibição da liberação de neurotransmissores autônomos e estímulo da contração do útero humano grávido (Cap. 34).

PAPEL DOS PROSTANOIDES NA INFLAMAÇÃO

A resposta inflamatória é inevitavelmente acompanhada da liberação de prostanoídes. A PGE_2 predomina, embora a PGI_2 também seja importante. Em áreas de inflamação aguda, a PGE_2 e a PGI_2 são produzidas pelos tecidos e vasos sanguíneos locais, enquanto os mastócitos liberam principalmente PGD_2 . Na inflamação crônica, as células da série monócitos/macrófagos também liberam PGE_2 e TXA_2 . Juntos, os prostanoídes exercem uma espécie de efeito *yin-yang* na inflamação, estimulando algumas respostas e diminuindo outras. Os efeitos mais notáveis são os seguintes.

As prostaglandinas PGE_2 , PGI_2 e PGD_2 são em si poderosos vasodilatadores e atuam sinergicamente com outros vasodilatadores inflamatórios, como a histamina e a bradici-

Tabela 17.2 Receptores de prostanoídes classificados de acordo com os seus efeitos fisiológicos gerais

Receptor	Ligantes fisiológicos	Segundo mensageiro	Efeito fisiológico geral	Distribuição
IP	Iloprost ^a > E ₁ = E ₂	↑ AMPc	"Inibitório": p. ex., relaxamento da musculatura lisa	Abundante no sistema cardiovascular, plaquetas e neurônios
DP	D ₂			Receptor de prostanoíde menos abundante; distribuição restrita (p. ex., músculo liso vascular e vasos sanguíneos cutâneos)
EP ₂	E ₁ = E ₂			Receptor de EP menos abundante; induzido em resposta a estímulos
EP ₄	E ₁ = E ₂			Distribuição ampla por todo o organismo
TP	TxA ₂ > D ₂	↑ Ca ²⁺	"Excitatório": p. ex., contração da musculatura lisa	Abundante no sistema cardiovascular, plaquetas e células do sistema imunológico
FP	F _{2α} > D ₂			Dois subtipos conhecidos, ações opostas
EP ₁	E ₂ > E ₁ > F _{2α}			Expressão muito alta em órgãos reprodutores femininos
EP ₃	E ₁ = E ₂ > iloprost ^a	↓ AMPc	"Inibitório": inibe o relaxamento da musculatura lisa	Principalmente rim, pulmão e estômago
				Distribuição ampla por todo o organismo

^aO iloprost^a é um análogo da PGI₂ e é usado porque a I₂ é instável.
(Adaptada de Narumiya *et al.* 1999 Phys Rev 79: 1193-1226.)

nina. É esta ação dilatadora combinada sobre arteríolas pré-capilares que contribui para a vermelhidão e o aumento do fluxo sanguíneo em áreas de inflamação aguda. Os prostanoídes não aumentam diretamente a permeabilidade das vênulas pós-capilares, porém potencializam este efeito da histamina e da bradicinina. De forma semelhante, eles por si só não produzem dor, mas potencializam o efeito da bradicinina ao sensibilizar as fibras C aferentes (Cap. 41) aos efeitos de outros estímulos nocivos. Os efeitos anti-inflamatórios dos AINEs repousam, em grande parte, em sua capacidade de bloquear estas ações das prostaglandinas.

As prostaglandinas da série E também são pirogênicas (*i. e.*, induzem febre). São encontradas em altas concentrações no líquido cerebrospinal durante processos infecciosos, e existem evidências de que o aumento na temperatura (atribuído a citocinas) é afinal, na realidade, mediado pela liberação de PGE₂. Os AINEs exercem ação antipirética (Cap. 26) por inibição da síntese de PGE₂ no hipotálamo.

Entretanto, algumas prostaglandinas apresentam efeitos anti-inflamatórios em algumas circunstâncias. Por exemplo, a PGE₂ diminui a liberação de enzimas lisossômicas e a produção de metabólitos tóxicos do oxigênio pelos neutrófilos, assim como a liberação de histamina pelos mastócitos. Alguns prostanoídes estão disponíveis para uso clínico (veja o quadro clínico).

LEUCOTRIENOS

Os leucotrienos (*leuco* porque são produzidos pelos leucócitos e *trienos* porque contêm um sistema trieno conjugado de duplas ligações) são sintetizados a partir do ácido araquidônico em vias catalisadas pela lipoxigenase. Estas enzimas citosólicas solúveis são encontradas principalmente nos pulmões, nas plaquetas, nos mastócitos e nos leucócitos. A principal enzima deste grupo é a 5-lipoxigenase. Em células ativadas, esta enzima é translocada para a membrana nuclear, onde se associa com uma proteína acessória essencial, denominada FLAP (do inglês, *five-lipoxygenase activating protein*, proteína ativadora da 5-lipoxigenase). A 5-lipoxigenase incorpora um grupo hidróperóxido ao C5 do ácido araquidônico

para formar o ácido 5-hidroperoxitetraenoico (5-HPETE, Fig. 17.3), levando à produção do composto instável *leucotrieno* (LT)A₄. Este pode ser convertido enzimaticamente para LTB₄ e, através de uma via distinta, também é o precursor dos cisteinil-leucotrienos LTC₄, LTD₄, LTE₄ e LTF₄ (também conhecidos como leucotrienos sulfidopeptídicos). Certas combinações destes produtos cisteinil constituem a *substância da reação lenta da anafilaxia* (SRS-A, do inglês, *slow-reacting substance of anaphylaxis*), uma substância que há muitos anos constatou-se ser produzida no pulmão de cobaias durante a anafilaxia, e tida como importante na asma. O LTB₄ é produzido principalmente pelos neutrófilos, e os cisteinil-leucotrienos, principalmente por eosinófilos, mastócitos, basófilos e macrófagos. As *lipoxinas* e outros produtos ativos, alguns dos quais têm propriedades anti-inflamatórias, também são produzidos a partir do araquidonato por esta via (Fig 17.3).

O LTB₄ é metabolizado por uma enzima P450 peculiar ligada à membrana de neutrófilos, sendo a seguir oxidado, originando 20-carbóxi-LTB₄. O LTC₄ e o LTD₄ são metabolizados para LTE₄, o qual é eliminado na urina.

RECEPTORES DE LEUCOTRIENOS

Os receptores de leucotrienos são denominados *BLT* se o ligante for o LTB₄, e *CysLT* se forem os cisteinil-leucotrienos. O LTB₄ atua sobre receptores específicos de LTB₄, como se constatou com agonistas e antagonistas seletivos. O mecanismo de transdução utiliza trifosfato de inositol e aumento do Ca²⁺ citosólico.

AÇÕES DOS LEUCOTRIENOS

O cisteinil-leucotrienos possuem ações importantes sobre os sistemas respiratório e cardiovascular, tendo sido definidos receptores específicos para LTD₄ com base em numerosos antagonistas seletivos. Os antagonistas dos receptores CysLT, **zafirlucaste** e **montelucaste**, são atualmente utilizados no tratamento da asma (Cap. 27). Os cisteinil-leucotrienos podem mediar as alterações cardiovasculares da anafilaxia aguda. Agentes que inibem a 5-lipoxigenase estão em fase de desenvolvimento como anti-asmáticos (Cap. 27) e anti-inflamatórios. Um destes fármacos, a **zileutona**, está

Prostanoides



- O termo *prostanoides* abrange as prostaglandinas e os tromboxanos.
- As ciclo-oxigenases (COX) oxidam o araquidonato, produzindo as prostaglandinas intermediárias instáveis PGG₂ e PGH₂. Estas são enzimaticamente transformadas em diferentes espécies de prostanoides.
- Existem duas isoformas principais da COX: a COX-1, uma enzima constitutiva, e a COX-2, que é frequentemente induzida por estímulos inflamatórios.
- A PGI₂ (prostaciclina), predominantemente do endotélio vascular, atua sobre os receptores IP, produzindo vasodilatação e inibição da agregação plaquetária.
- O tromboxano (TX)A₂, predominantemente das plaquetas, atua sobre os receptores TP, provocando agregação plaquetária e vasoconstrição.
- A PGE₂ é proeminente nas respostas inflamatórias e é um mediador da febre e da dor. Outros efeitos incluem:
 - em receptores EP₁: contração do músculo liso brônquico e do trato gastrointestinal (GI)
 - em receptores EP₂: relaxamento do músculo liso brônquico, vascular e do trato GI
 - em receptores EP₃: inibição da secreção de ácido gástrico, aumento da secreção gástrica de muco, contração do músculo liso do útero grávido e do gastrointestinal, inibição da lipólise e da liberação de neurotransmissores autônomos.
- A PGF_{2α} atua sobre receptores FP encontrados no músculo liso do útero (e outros) e no corpo lúteo, produzindo contração uterina e luteólise (em algumas espécies).
- A PGD₂ é particularmente derivada dos mastócitos e atua sobre receptores DP, provocando vasodilatação e inibição da agregação plaquetária.

Usos clínicos dos prostanoides



- Em Ginecologia/Obstetrícia (Cap. 34):
 - para interromper a gravidez: **gemeprosta** ou **misoprostol** (um análogo metabolicamente estável da prostaglandina (PGE))
 - para induzir o parto: **dinoprostona** ou **misoprostol**
 - na hemorragia pós-parto: **carboprosta**.
- Gastrointestinal:
 - para prevenir úlceras associadas ao uso de fármacos anti-inflamatórios não esteroidais: **misoprostol** (Cap. 29).
- Cardiovascular:
 - para manter a permeabilidade do duto arterioso até a correção cirúrgica do defeito em recém-nascidos com certas malformações cardíacas congênitas: **alprostadil** (PGE₁)
 - para inibir a agregação plaquetária (p. ex., durante hemodiálise): **epoprostenol** (PGI₂), especialmente se a heparina estiver contraindicada
 - para hipertensão pulmonar primária: **epoprostenol** (Cap. 22).
- Oftálmico:
 - para glaucoma de ângulo aberto: colírio de **latanoprosta**.

disponível em alguns países,* mas ainda não ganhou um lugar definitivo na terapêutica (Larsson *et al.*, 2006).

Sistema respiratório. Os cisteinil-leucotrienos são poderosos espasmógenos, provocando contração dose-dependente do músculo bronquiolar humano *in vitro*. O LTE₄ é menos potente do que o LTC₄ e o LTD₄, porém seu efeito é muito mais prolongado. Todos provocam aumento da secreção de muco. Quando administrados na forma de aerossol em voluntários humanos, reduzem especificamente a condutância das vias aéreas e o fluxo expiratório máximo, sendo o efeito mais prolongado do que o produzido pela histamina (Fig. 17.4).

Sistema cardiovascular. A administração de pequenas quantidades de LTC₄ ou LTD₄ por via intravenosa provoca queda rápida e de curta duração da pressão sanguínea e constrição significativa dos pequenos vasos de resistência coronarianos. Quando administrados por via subcutânea, são equipotentes em relação à histamina na produção de pápula e eritema. Por via tópica nasal, o LTD₄ aumenta o fluxo sanguíneo nasal e a permeabilidade vascular local.

Papel dos leucotrienos na inflamação. O LTB₄ é um poderoso agente quimiotático para neutrófilos e macrófagos (Fig. 6.2). Nos neutrófilos, ele também efetua suprarregulação (*upregulation*) da expressão de moléculas de adesão da membrana e aumenta a produção de derivados tóxicos do oxigênio, assim como a liberação de enzimas dos grânulos. Em macrófagos e linfócitos, estimula a proliferação e a liberação de citocinas. O LTB₄ é encontrado em exsudatos inflamatórios e nos tecidos em muitas condições inflamatórias, incluindo artrite reumatoide, psoríase e colite ulcerativa.

Os cisteinil-leucotrienos estão presentes no escarro de indivíduos com bronquite crônica em quantidades que são biologicamente ativas. Sob desafio antigênico, eles são liberados de amostras de pulmão asmático humano *in vitro* e do líquido de lavado nasal de pacientes com rinite alérgica. Existem evidências de sua contribuição para a hiperreatividade brônquica subjacente em asmáticos, e acredita-se que estejam entre os principais mediadores tanto da fase inicial quanto tardia da asma (Fig. 27.2).

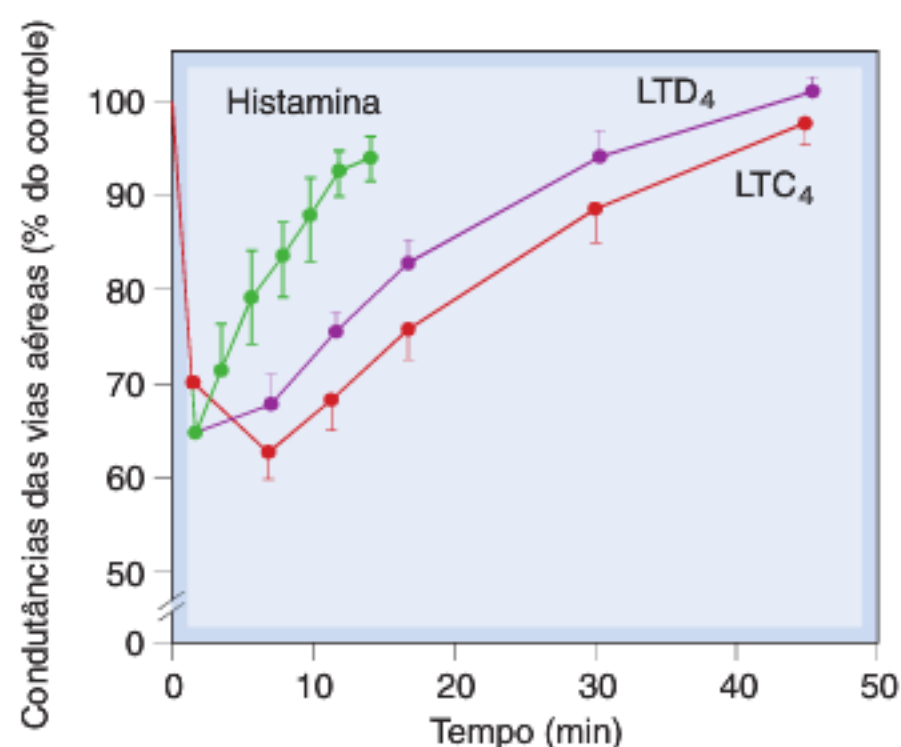


Fig. 17.4 Sequência temporal da ação dos cisteinil-leucotrienos e da histamina sobre a condutância específica das vias aéreas em seis indivíduos normais. A condutância específica das vias aéreas foi medida em um pletismógrafo de corpo inteiro a volume constante, e os fármacos foram administrados por inalação. (De Barnes P J, Piper P J, Costello J K 1984 Thorax 39:500.)

*Nota da Revisão Científica: A zileutona ainda não está disponível comercialmente no Brasil.

Leucotrienos



- A 5-lipoxigenase oxida o araquidonato para gerar o ácido 5-hidroperoxieicosatetraenoico (5-HPETE), que é convertido a leucotrieno (LT)₄. Este, por sua vez, pode ser convertido tanto em LTB₄ quanto em uma série de compostos agregados de glutatona, os cisteinil-leucotrienos LTC₄, LTD₄ e LTE₄.
- O LTB₄ atua em receptores específicos, provocando aderência, quimiotaxia e ativação de polimorfonucleares e monócitos, além de estimular a proliferação de macrófagos e linfócitos e a produção de citocinas por essas células.
- Os cisteinil-leucotrienos provocam:
 - contração da musculatura brônquica
 - vasodilatação na maioria dos vasos, porém vasoconstrição coronariana.
- O LTB₄ é um importante mediador em todos os tipos de inflamação; os cisteinil-leucotrienos são particularmente importantes na asma.

LIPOXINAS E RESOLVINAS

As *lipoxinas* (Fig. 17.3), um grupo recém-identificado de metabólitos de tri-hidróxi-araquidonato, são formadas pela ação conjunta das enzimas 5- e 12- ou 15-lipoxigenase durante a inflamação. Elas atuam em leucócitos polimorfonucleares, opondo-se à ação de estímulos pró-inflamatórios, fazendo o que poderia ser denominado “sinais de parada” para a inflamação. As lipoxinas utilizam o mesmo sistema formil-peptídico de receptor acoplado à proteína G que reconhece outros fatores anti-inflamatórios endógenos como a anexina-A1. Curiosamente, a aspirina (um inibidor de COX, Cap. 26) estimula a síntese destas substâncias, já que a COX-2 ainda pode produzir os ácidos graxos hidroxilados mesmo quando inibida pela aspirina, embora não seja capaz de sintetizar prostaglandinas. A formação de lipoxinas provavelmente contribui para os efeitos anti-inflamatórios da aspirina, alguns dos quais não estão completamente explicados pela inibição da geração de prostaglandinas (Gilroy & Perretti, 2005; Serhan, 2005). As *resolvinas*, como o nome lembra, são uma série de compostos que realizam função semelhante. Diferentemente das lipoxinas, porém, seu ácido graxo precursor é o ácido eicosapentaenoico. Os óleos de peixe são ricos neste ácido graxo e é provável que pelo menos alguns de seus benefícios anti-inflamatórios sejam produzidos através da conversão a estas espécies muito ativas (ver Ariel & Serhan, 2007, para uma revisão desta área promissora). Em leucócitos, o receptor para resolvinas é denominado Chem 23.

FATOR DE ATIVAÇÃO DE PLAQUETAS

O fator de ativação de plaquetas, também variadamente denominado PAF-acéter e AGEPC (*acetil-gliceril-éter-fosforilcolina*), é um lipídeo biologicamente ativo, que pode produzir efeitos em concentrações extremamente baixas (inferiores a 10⁻¹⁰ mol/l). O nome é algumas vezes equivocado, visto que o PAF possui ações em uma variedade de diferentes células-alvo, e acredita-se que seja um importante mediador em fenômenos alérgicos e inflamatórios, tanto agudos como crônicos. O PAF é biossintetizado a partir do acil-PAF em um processo de duas etapas (Fig. 17.2). A ação da PLA₂ sobre o acil-PAF

Fator ativador de plaquetas



- Os precursores do PAF (do inglês, *platelet-activating factor*) são liberados de células inflamatórias ativadas por ação da fosfolipase A₂. Após acetilação, o PAF resultante é liberado e atua sobre receptores específicos nas células-alvo.
- As ações farmacológicas incluem vasodilatação, permeabilidade vascular aumentada, quimiotaxia e ativação de leucócitos (especialmente eosinófilos), ativação e agregação de plaquetas e contração da musculatura lisa.
- O PAF está implicado na hiper-responsividade brônquica e na fase tardia da asma.
- Um antagonista do PAF, **lexipafanto**, está em fase de ensaios clínicos para uso em pancreatite.

produz o liso-PAF, que é então acetilado para gerar o PAF. Este, por sua vez, pode ser desacetilado para a forma de liso-PAF inativo. O PAF é produzido pelas plaquetas em resposta à trombina e por células inflamatórias ativadas.

AÇÕES E FUNÇÃO NA INFLAMAÇÃO

Ao atuar sobre os receptores específicos, o PAF é capaz de produzir uma variedade de sinais e sintomas da inflamação. Quando injetado localmente, produz vasodilatação (e, portanto, eritema), aumento da permeabilidade vascular e formação de pápula. Doses mais altas produzem hiperalgesia. O PAF é um potente agente quimiotático para neutrófilos e monócitos e recruta eosinófilos na mucosa brônquica durante a fase tardia da asma (Fig. 27.3). Ele pode ainda ativar a PLA₂ e iniciar a síntese de eicosanoides.

Nas plaquetas, o PAF estimula o metabolismo do araquidonato e a produção de TXA₂, produzindo alterações morfológicas e a liberação do conteúdo dos grânulos, efeitos importantes na hemostasia e na trombose (Cap. 24). O PAF também tem efeitos espasmogênicos na musculatura lisa do brônquio e do íleo.

As ações anti-inflamatórias dos glicocorticoides podem ser causadas, pelo menos em parte, pela inibição da síntese de PAF (Fig. 17.2). Os antagonistas competitivos do PAF e/ou os inibidores específicos da liso-PAF acetiltransferase podem ser úteis como fármacos anti-inflamatórios e/ou agentes antiasmáticos. O antagonista do PAF **lexipafanto** está em fase de ensaios clínicos para o tratamento da pancreatite aguda (Leveau *et al.*, 2005). A **rupatadina** é um antagonista combinado H₁ e PAF que está disponível em alguns países* para o tratamento de sintomas alérgicos.

BRADICININA

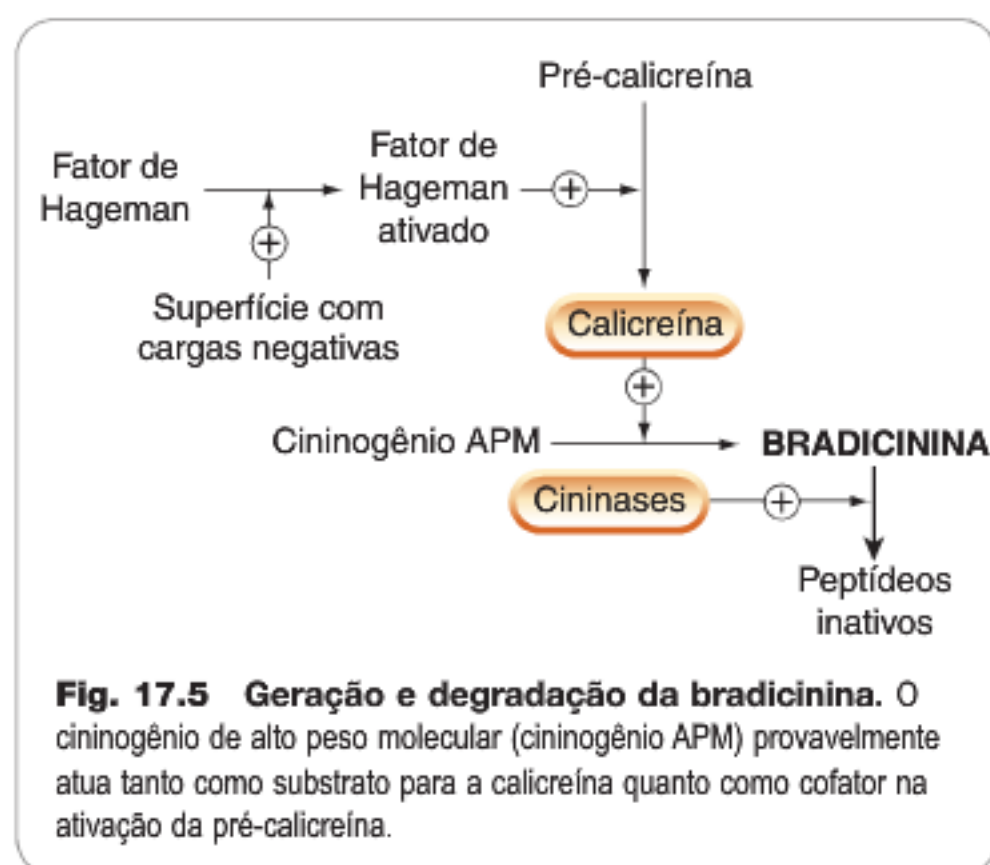
A bradicinina e a lisil-bradicinina (*calidina*) são peptídeos ativos formados pela clivagem proteolítica de proteínas circulantes denominadas cininogênios, através de uma via de cascata de proteases (Fig. 6.1).

FONTE E FORMAÇÃO DE BRADICININA

A Figura 17.5 mostra o esquema da formação da bradicinina a partir do cininogênio plasmático de alto peso molecular por ação da serina protease denominada *calicreína*. O cininogênio

*Nota da Revisão Científica: A rupertadina (em inglês, *rupatidine*) está disponível atualmente no Brasil.

é uma α -globulina plasmática que existe em duas formas, o cininogênio de alto peso molecular (M_r 110.000) e o cininogênio de baixo peso molecular (M_r 70.000). A calicreína é derivada de um precursor inativo, a pré-calicreína, pela ação do fator de Hageman (fator XII; Cap. 24 e Fig. 6.1). O fator de Hageman é ativado por contato com superfícies que apresentam cargas negativas, como colágeno, membrana basal, lipopolissacarídeos bacterianos, cristais de urato etc. O fator de Hageman, a pré-calicreína e os cininogênios extravasam dos vasos sanguíneos durante a inflamação devido ao aumento da permeabilidade vascular, e a exposição a superfícies de cargas negativas promove a interação do fator com a pré-calicreína. A enzima ativada, então, "extrai" a bradicinina do seu precursor cininogênio (Fig. 17.6). A calicreína pode também ativar o sistema do complemento e pode converter o plasminogênio em plasmina (Fig. 6.1 e Cap. 24).



Além da calicreína plasmática, existem outras isoenzimas produtoras de cininas, que são encontradas em pâncreas, glândulas salivares, cólon e pele. Estas *calicreínas teciduais* atuam tanto sobre o cininogênio de alto peso molecular quanto sobre o de baixo peso molecular e produzem principalmente a calidina, um peptídeo com ações semelhantes às da bradicinina.

METABOLISMO E INATIVAÇÃO DA BRADICININA

As enzimas específicas que inativam a bradicinina e cininas relacionadas são denominadas *cininases* (Fig. 17.5). Uma delas, a *cininase II*, é uma peptidil-dipeptidase que inativa as cininas através da remoção dos dois aminoácidos C-terminais. Esta enzima, que está ligada à superfície luminal das células endoteliais, é idêntica à *enzima conversora de angiotensina* (ECA; Cap. 21), que cliva os dois resíduos C-terminais do peptídeo inativo angiotensina I, convertendo-a no peptídeo vasoconstritor ativo angiotensina II. Desta forma, a cininase II inativa um composto vasodilatador e ativa um vasoconstritor. O aumento da capacidade de ação da bradicinina promovido pelos inibidores da ECA pode contribuir para alguns dos efeitos colaterais destes fármacos (p. ex., tosse). As cininas também são metabolizadas por várias peptidases menos específicas, incluindo uma carboxipeptidase sérica que remove a arginina C-terminal, dando origem à *des-Arg⁹-bradicinina*, um agonista específico de uma das duas classes principais de receptores de bradicinina (ver adiante).

RECEPTORES DE BRADICININA

Existem dois tipos de receptores de bradicinina, denominados B_1 e B_2 . Ambos são receptores acoplados à proteína G e medeiam efeitos muito semelhantes. Os receptores B_1 são normalmente expressos em níveis muito baixos, mas em tecidos inflamados ou lesados são fortemente induzidos pela ação de citocinas, como a IL-1. Os receptores B_1 respondem à *des-Arg⁹-bradicinina*, mas não à própria bradicinina. Conhecem-se vários antagonistas seletivos peptídicos e não

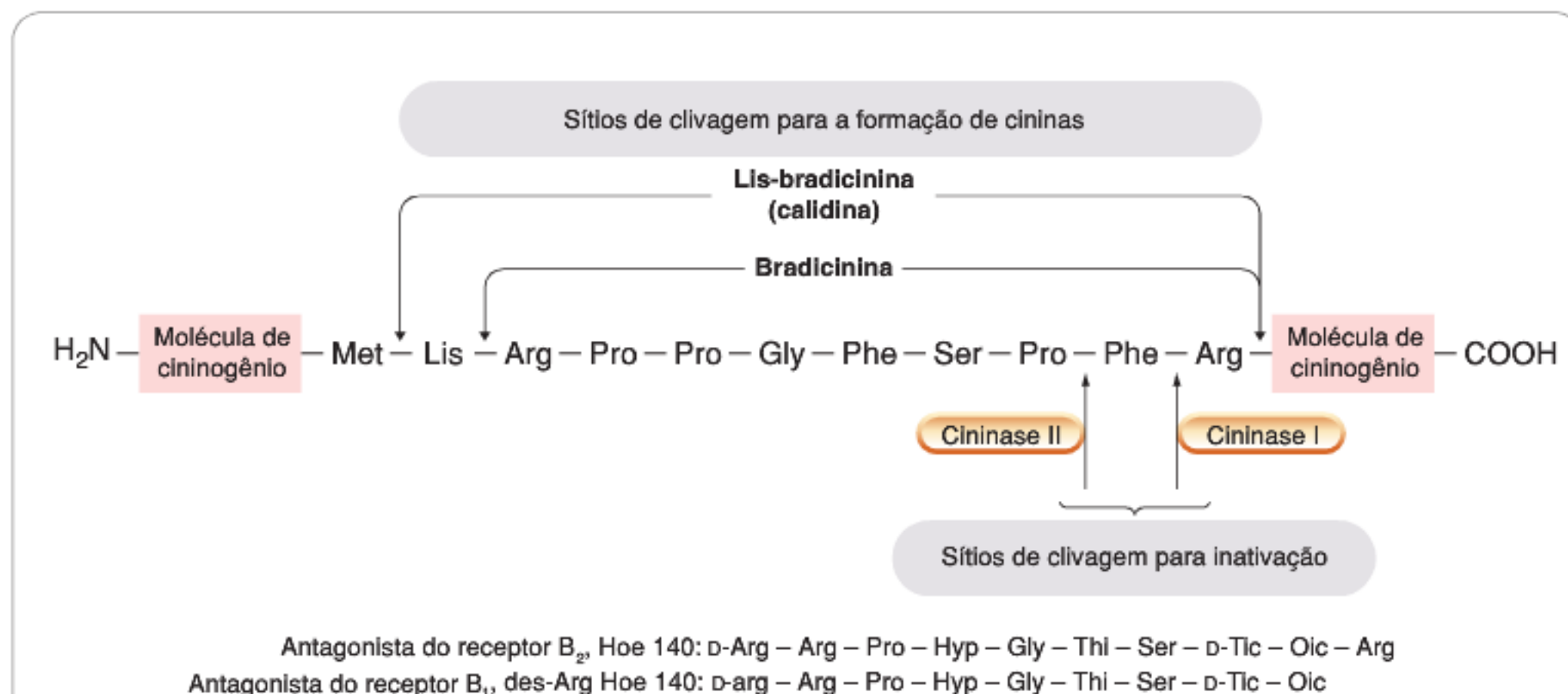


Fig. 17.6 Estrutura da bradicinina e de alguns antagonistas. Os sítios de clivagem proteolítica do cininogênio de alto peso molecular pela calicreína envolvidos na formação de bradicinina são mostrados na metade superior da figura; os sítios de clivagem associados à inativação da bradicinina são mostrados na metade inferior. O antagonista do receptor B_2 , icatibanto (Hoe 140), apresenta um pA_2 de 9, e o antagonista competitivo do receptor B_1 , des-Arg Hoe 140, tem pA_2 de 8. Os compostos Hoe contêm aminoácidos não naturais: Thi, d-Tic e Oic, que são análogos da fenilalanina e da prolina.

peptídicos. É provável que os receptores B_1 desempenhem um papel importante na inflamação e na hiperalgesia (Cap. 41); podem criar-se antagonistas para serem utilizados na tosse e em doenças neurológicas (Chung, 2005; Rodi *et al.*, 2005).

Os receptores B_2 estão constitutivamente presentes em muitas células normais e são ativados pela bradicinina e pela calidina, mas não pela des-Arg⁹-bradicinina. Foram desenvolvidos antagonistas peptídicos e não peptídicos, e o mais bem conhecido é um análogo da bradicinina, o **icatibanto**, que foi recém-aprovado pela European Medicines Agency para o tratamento de crises agudas em pacientes com angioedema hereditário (uma doença incomum causada por deficiência do *inibidor da C₁-esterase*, que normalmente reprime a ativação do complemento).

ACÇÕES E PAPEL DA BRADICININA NA INFLAMAÇÃO

A bradicinina causa vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular. Sua ação vasodilatadora resulta, em parte, da produção de PGI₂ (Fig. 17.1) e da liberação de óxido nítrico (NO). Ela é um potente agente produtor de dor, e sua ação é potencializada pelas prostaglandinas (que são liberadas pela bradicinina). A bradicinina também tem ações espasmogênicas na musculatura lisa de intestino, útero e brônquios (em algumas espécies). A contração é lenta e duradoura em comparação com aquela produzida pela histamina (por isso, *bradi*, que significa "lento").

Embora a bradicinina reproduza muitos sinais e sintomas inflamatórios, o seu papel na inflamação e na alergia não está claramente definido, parcialmente porque seus efeitos são muitas vezes parte de uma cascata complexa de eventos desencadeados por outros mediadores. Entretanto, a produção excessiva de bradicinina contribui para a diarreia em distúrbios gastrointestinais, e em rinites alérgicas ela estimula a secreção nasofaríngea. A bradicinina também contribui para o quadro clínico da pancreatite. Fisiologicamente, a liberação de bradicinina pela calicreína tecidual pode regular o fluxo sanguíneo para certas glândulas exócrinas, influenciando sua secreção. Ela também estimula o transporte de íons e a secreção de líquido por alguns epitélios, incluindo o do intestino, das vias aéreas e da vesícula biliar.

ÓXIDO NÍTRICO

O NO é discutido detalhadamente no Capítulo 20, e neste momento consideraremos apenas o seu papel na inflamação. A *NO sintase induzível* (iNOS) é a principal isoforma relevante na inflamação, e praticamente todas as células inflamatórias expressam esta enzima em resposta a estímulos de citocinas. A iNOS também está presente no epitélio brônquico de indivíduos asmáticos, na mucosa do cólon de pacientes com colite ulcerativa e nos sinoviócitos da doença articular inflamatória. O NO provavelmente tem uma resultante de efeitos pró-inflamatórios: ele aumenta a permeabilidade vascular, a produção de prostaglandinas e é um potente vasodilatador. Algumas outras propriedades podem ser consideradas como anti-inflamatórias; por exemplo, o NO endotelial inibe a adesão e a agregação plaquetárias e a adesão de neutrófilos. O NO ou compostos dele derivados também têm ações citotóxicas, matando bactérias, fungos, vírus e parasitas metazoários, e nesse aspecto o NO aumenta o mecanismo de defesa local. Entretanto, se produzido em excesso, ele também pode causar danos às células do hospedeiro.

Os inibidores da iNOS estão sendo estudados para o tratamento de condições inflamatórias. Pacientes com choque séptico foram beneficiados com o uso de inibidores da iNOS, e na artrite experimental os inibidores da iNOS reduziram a atividade da doença. Os estudos realizados em laboratório

Bradicinina



- A bradicinina (BK, do inglês, *bradykinin*) é um nonapeptídeo "extraído" a partir de uma α -globulina plasmática, o *cininogênio*, pela ação da *calicreína*.
- Ela é convertida pela *cininase I* em um octapeptídeo, o BK₁₋₈ (des-Arg⁹-BK), e inativada pela *cininase II* (enzima conversora de angiotensina) no pulmão.
- Ações farmacológicas:
 - vasodilatação (que é amplamente dependente do óxido nítrico e da prostaglandina I₂ produzidos pelas células endoteliais)
 - aumento da permeabilidade vascular
 - estímulo de terminações nervosas de dor
 - estímulo do transporte epitelial de íons e da secreção de líquidos nas vias aéreas e no trato gastrointestinal
 - contração da musculatura lisa intestinal e uterina.
- Existem dois subtipos principais de receptores de BK: B_2 , que está constitutivamente presente, e B_1 , que é induzido durante a inflamação.
- O des-Arg Hoe 140 é um antagonista competitivo seletivo de receptores B_1 (PA₂:8)
- O icatibanto, um peptídeo análogo da BK, é um antagonista competitivo seletivo para os receptores B_2 (pA₂:9). Ele foi recém-aprovado na Europa para o tratamento de crises agudas de angioedema hereditário.
- Outros antagonistas não peptídicos para os receptores B_1 e B_2 são conhecidos e podem vir a ser desenvolvidos para o tratamento de problemas inflamatórios.

sobre a utilização de AINEs acoplados a grupos liberadores de NO sugerem que estes têm menos efeitos colaterais do que os AINEs convencionais, além de maior eficácia anti-inflamatória (Cap. 26).

NEUROPEPTÍDEOS

Os neuropeptídeos liberados de neurônios sensitivos provocam *inflamação neurogênica* (Maggi, 1996). Os principais peptídeos envolvidos são a substância P, a neurocinina A e o CGRP (Cap. 19). A substância P e a neurocinina A (membros da família das taquicinas) atuam em mastócitos liberando histamina e outros mediadores, produzindo contração da musculatura lisa e secreção de muco, enquanto o CGRP é um potente vasodilatador. A inflamação neurogênica está relacionada com a patogênese de diversas condições inflamatórias, incluindo a fase tardia da asma, a rinite alérgica, a doença inflamatória intestinal e alguns tipos de artrite.

COMENTÁRIOS FINAIS

Mesmo com a descrição, ainda que superficial, sobre a resposta de defesa do hospedeiro que apresentamos aqui e no Capítulo 6, deve estar evidente para o leitor que a resposta inflamatória está entre as mais complicadas de todas as respostas fisiológicas. Talvez isso não seja surpreendente, dada a importância central de sua missão para a sobrevivência do organismo. Talvez também seja compreensível, já que o mecanismo de defesa pode recrutar vários diferentes mediadores que regulam e orquestram as centenas de funções do sistema imunológico.

O que surpreende são as observações experimentais sugerindo que a atividade de vários desses hormônios

locais pode ser aparentemente bloqueada e gerar pouco ou nenhum efeito sobre o resultado da inflamação. Este fato fala sobre a redundância de muitos dos sistemas componentes e explica, pelo menos até certo ponto, o porquê,

até o advento das terapias baseadas em anticorpos (Cap. 26), de nossa capacidade para conter os piores danos causados pela doença inflamatória crônica ter sido muito limitada.

REFERÊNCIAS E LEITURA ADICIONAL

Mediadores

- Abbas, A.K., Murphy, K.M., Sher, A., 1996. Functional diversity of helper lymphocytes. *Nature* 383, 787–793. (Excelente revisão, diagramas úteis; um texto recomendável das células Th1 e Th2 e de seus respectivos subgrupos de citocinas)
- Ariel, A., Serhan, C.N., 2007. Resolvins and protectins in the termination program of acute inflammation. *Trends Immunol.* 28, 176–183. (Revisão bastante acessível sobre estes mediadores lipídicos incomuns que promovem a resolução da inflamação e a relação com os óleos de peixe)
- Coleman, R.A., Humphrey, P.A., 1993. Prostanoid receptors: their function and classification. In: Vane, J., O'Grady, J. (Eds.), *Therapeutic applications of prostaglandins*. Edward Arnold, London, pp. 15–36. (Estudo útil; inclui a estrutura dos prostanoídes, seus análogos e antagonistas – uma classificação que fez surgir ordem no meio do caos!)
- Gerard, C., Rollins, B., 2001. Chemokines and disease. *Nat. Immunol.* 2, 108–115. (Discute as doenças associadas à ativação inapropriada da rede de quimiocinas e algumas implicações terapêuticas; descreve como os vírus resistem às respostas imunológicas mimetizando as quimiocinas ou seus receptores)
- Gutzmer, R., Diestel, C., Mommert, S., et al., 2005. Histamine H₄ receptor stimulation suppresses IL-12p70 production and mediates chemotaxis in human monocyte-derived dendritic cells. *J. Immunol.* 174, 5224–5232.
- Horuk, R., 2001. Chemokine receptors. *Cytokine Growth Factor Rev.* 12, 313–335. (Revisão abrangente que enfoca observações recentes de pesquisas sobre os receptores de quimiocinas; descreve as propriedades moleculares, fisiológicas e bioquímicas de cada receptor de quimiocina).
- Kim, N., Luster, A.D., 2007. Regulation of immune cells by eicosanoid receptors. *ScientificWorldJournal* 7, 1307–1328. (Descrição geral útil dos eicosanóides, sua biologia e a família de receptores)
- Luster, A.D., 1998. Mechanisms of disease: chemokines – chemotactic cytokines that mediate inflammation. *N. Engl. J. Med.* 338, 436–445. (Excelente revisão; diagramas excepcionais)
- Mackay, C.R., 2001. Chemokines: immunology's high impact factors. *Nat. Immunol.* 2, 95–101. (Apresentação clara e elegante do papel das quimiocinas na interação entre as células endoteliais e os leucócitos, do controle das respostas imunológicas primárias e da interação entre as células T e B, das células T nas doenças inflamatórias e da subversão viral das respostas imunológicas)
- Maggi, C.A., 1996. Pharmacology of the efferent function of primary sensory neurones. In: Geppetti, P., Holzer, P. (Eds.), *Neurogenic inflammation*. CRC Press, London. (Trabalho valioso. Discute a inflamação neurogênica, a liberação de neuropeptídeos pelos nervos sensitivos e os mediadores da inflamação. Discute os agentes que inibem a liberação e a modulação farmacológica da liberação mediada por receptores)
- Mantovani, A., Bussolino, F., Introna, M., 1997. Cytokine regulation of endothelial cell function: from molecular level to the bedside. *Immunol. Today* 5, 231–239. (Fisiopatologia das interações entre células endoteliais e citocinas; diagramas detalhados)
- Murphy, P.M., 2001. Viral exploitation and subversion of the immune system through chemokine mimicry. *Nat. Immunol.* 2, 116–122. (Excelente descrição da interação entre o sistema imunológico e os vírus)
- Pease, J.E., Williams, T.J., 2006. The attraction of chemokines as a target for specific anti-inflammatory therapy. *Br. J. Pharmacol.* 147 (Suppl. 1), S212–S221. (Muito boa revisão da história da pesquisa sobre quimiocinas, com especial ênfase em sua ação potencial como alvo para fármacos)
- Perretti, M., D'Acquisto, F., 2009. Annexin A1 and glucocorticoids as effectors of the resolution of inflammation. *Nat. Rev. Immunol.* 9, 62–70. (Explora a função da proteína regulada por glicocorticóides anexina 1 no controle da resolução da inflamação. Fácil leitura e bons diagramas)
- Rodi, D., Couture, R., Ongali, B., et al., 2005. Targeting kinin receptors for the treatment of neurological diseases. *Curr. Pharm. Des.* 11, 1313–1326. (Uma visão geral da função potencial dos antagonistas dos receptores de cininas nas doenças neurológicas, tratando particularmente das doenças de origem imunológica)
- Samuelsson, B., 1983. Leukotrienes: mediators of immediate hypersensitivity reactions and inflammation. *Science* 220, 568–575. (Artigo original sobre leucotrienos)
- Schulze-Toppoff, U., Prat, A., 2008. Roles of the kallikrein/kinin system in the adaptive immune system. *Int. Immunopharmacol.* 8, 155–160. (Visão geral atualizada desses mediadores, particularmente com respeito ao seu envolvimento na resposta adaptativa)
- Szolcsányi, J., 1996. Neurogenic inflammation: reevaluation of the axon reflex theory. In: Geppetti, P., Holzer, P. (Eds.), *Neurogenic inflammation*. CRC Press, London, pp. 33–42. (Bom texto sobre inflamação neurogênica)
- Zhu, Y., Michalovich, D., Wu, H., et al., 2001. Cloning, expression, and pharmacological characterization of a novel human histamine receptor. *Mol. Pharmacol.* 59, 434–441. (Descreve a clonagem do quarto tipo de receptor de histamina, H₄)
- Alguns trabalhos relevantes sobre anti-inflamatórios**
- Chung, K.F., 2005. Drugs to suppress cough. *Expert. Opin. Investig. Drugs* 14, 19–27. (Revisão útil dos tratamentos da tosse, com uma seção sobre o papel dos antagonistas dos receptores de neurocinina e bradicinina)
- Gilroy, D.W., Perretti, M., 2005. Aspirin and steroids: new mechanistic findings and avenues for drug discovery. *Curr. Opin. Pharmacol.* 5, 405–411. (Uma revisão muito interessante que trata das substâncias anti-inflamatórias que são liberadas durante a resposta inflamatória e que promovem a resolução; trata também de um efeito um tanto estranho da aspirina – sua capacidade de aumentar a produção de lipoxinas anti-inflamatórias. Fácil leitura e informativo)
- Larsson, B.M., Kumlin, M., Sundblad, B.M., et al., 2006. Effects of 5-lipoxygenase inhibitor zileuton on airway responses to inhaled swine house dust in healthy subjects. *Respir. Med.* 100, 226–237. (Trabalho que trata dos efeitos da zileutona, um inibidor da 5-lipoxygenase, na resposta alérgica em seres humanos; os resultados não são inequivocadamente positivos, mas o estudo é interessante)
- Leveau, P., Wang, X., Sun, Z., et al., 2005. Severity of pancreatitis-associated gut barrier dysfunction is reduced following treatment with the PAF inhibitor lexipafant. *Biochem. Pharmacol.* 69, 1325–1331. (Um trabalho que trata dos efeitos do inibidor do PAF, o lexipafanto, na pancreatite; trata-se de um estudo experimental que utiliza um modelo em rato, mas fornece uma visão útil do papel clínico potencial desse antagonista)
- Serhan, C.N., 2005. Lipoxins and aspirin-triggered 15-epi-lipoxins are the first lipid mediators of endogenous anti-inflammation and resolution. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 73, 141–162. (Um trabalho de revisão sobre lipoxinas – substâncias anti-inflamatórias formadas pela enzima 5-lipoxygenase; discute também a ação da aspirina na estimulação da síntese desses compostos e os receptores sobre os quais elas agem. Uma boa revisão que resume uma série de trabalhos)
- Livros**
- Dale, M.M., Foreman, J.C., Fan, T.-P. (Eds.), 1994. *Textbook of immunopharmacology*, third ed. Blackwell Scientific, Oxford. (Excelente livro escrito para estudantes do segundo e terceiro anos de medicina e ciências; contém várias seções relevantes para este capítulo)
- Janeway, C.A., Travers, P., Nolan, A., et al., 2004. *Immunobiology: the Immune System in Health and Disease*, sixth ed. Churchill Livingstone, Edinburgh. (Excelente livro, bons diagramas)
- Recursos úteis na web**
- <http://microvet.arizona.edu/Courses/MIC419/Tutorials/cytokines.html> (Esta é uma página útil na Internet com uma série de aulas de imunologia. Vale a pena ver o módulo das citocinas, que tem uma boa lista [embora incompleta] dos membros mais importantes da família das citocinas, seus alvos e funções. Contém também outros assuntos que são provavelmente úteis para o entendimento deste capítulo)
- <http://www.copewithcytokines.de/> (Uma página muito abrangente, que trata de praticamente todas as citocinas conhecidas. Contém também uma lista de termos, links para revisões e pequenos artigos sobre citocinas individuais. Se você está em busca de informações, vale a pena ver)

Canabinoides

CONSIDERAÇÕES GERAIS

O moderno interesse na farmacologia dos canabinoides começou com a descoberta de que o Δ^9 -tetra-hidrocanabinol (THC) é o princípio ativo da *cannabis* e cresceu com a descoberta de receptores canabinoides específicos — denominados receptores CB — e de ligantes endógenos (endocanabinoides), juntamente com os mecanismos relativos a sua síntese e eliminação. Os fármacos que atuam neste sistema endocanabinoide possuem um potencial terapêutico considerável. Neste capítulo focalizaremos canabinoides derivados de plantas, receptores canabinoides, endocanabinoides, funções fisiológicas, mecanismos patológicos, ligantes sintéticos e potenciais aplicações clínicas. Informações mais detalhadas são fornecidas por Kano *et al.* (2009). A farmacologia dos canabinoides no sistema nervoso central (SNC) é discutida nos Capítulos 36, 47 e 48.

CANABINOIDES DERIVADOS DE PLANTAS E SEUS EFEITOS FARMACOLÓGICOS

A *Cannabis sativa*, ou cânhamo, tem sido utilizada por suas propriedades psicoativas por milhares de anos (Cap. 47). Seu uso medicinal era defendido na antiguidade, mas o interesse sério somente voltou à tona em 1964, com a identificação do Δ^9 -tetra-hidrocanabinol (THC, Fig 18.1), como o principal componente psicoativo. Os extratos de *cannabis* contêm numerosos compostos relacionados, denominados canabinoides, a maioria dos quais insolúveis em água. Os canabinoides mais abundantes são o THC, seu precursor *canabidiol*, e o *canabinol*, um produto de decomposição formado espontaneamente a partir do THC. O *canabidiol* e o *canabinol* carecem das propriedades psicoativas do THC, mas podem apresentar atividade anticonvulsivante e induzir o metabolismo hepático de fármacos (Cap. 9).

EFEITOS FARMACOLÓGICOS

O THC atua principalmente no sistema nervoso central (SNC), produzindo uma mescla de efeitos psicotomiméticos e depressores, juntamente com vários efeitos autonômicos periféricos mediados centralmente. Os principais efeitos subjetivos em seres humanos consistem nos seguintes:

- Sensações de relaxamento e bem-estar, similares ao efeito do etanol, mas sem a imprudência e a agressividade associadas. (A insensibilidade ao risco é um importante aspecto do álcool — frequentemente um fator nos acidentes automobilísticos. Os usuários de *cannabis* são menos propensos a acidentes, apesar de seu desempenho motor ficar similarmente prejudicado.)
- Impressões de consciência sensorial aguçada, com sons e visões parecendo mais intensos e fantásticos.

Esses efeitos são similares, mas usualmente menos pronunciados que aqueles produzidos por drogas psicotomiméticas, como a dietilamida do ácido lisérgico (LSD; Cap. 47). Os

indivíduos relatam que o tempo passa de forma extremamente lenta. As sensações alarmantes e ilusões paranoides que frequentemente ocorrem com o LSD raramente são experimentadas com a *cannabis*. Alguns estudos apoiam a associação entre o uso crônico e subsequente esquizofrenia e distúrbios de humor (Henquet *et al.*, 2005; Leweke & Koethe, 2008).

Os efeitos centrais que podem ser diretamente mensurados nos estudos em seres humanos e animais incluem:

- comprometimento da memória de curto prazo e de tarefas de aprendizagem simples — as percepções subjetivas de autoconfiança e criatividade aumentada não se refletem no desempenho real
- prejuízo da coordenação motora (p. ex., desempenho na direção de veículos)
- catalepsia — adoção de posturas fixas não naturais
- hipotermia
- analgesia
- ação antiemética
- aumento do apetite.

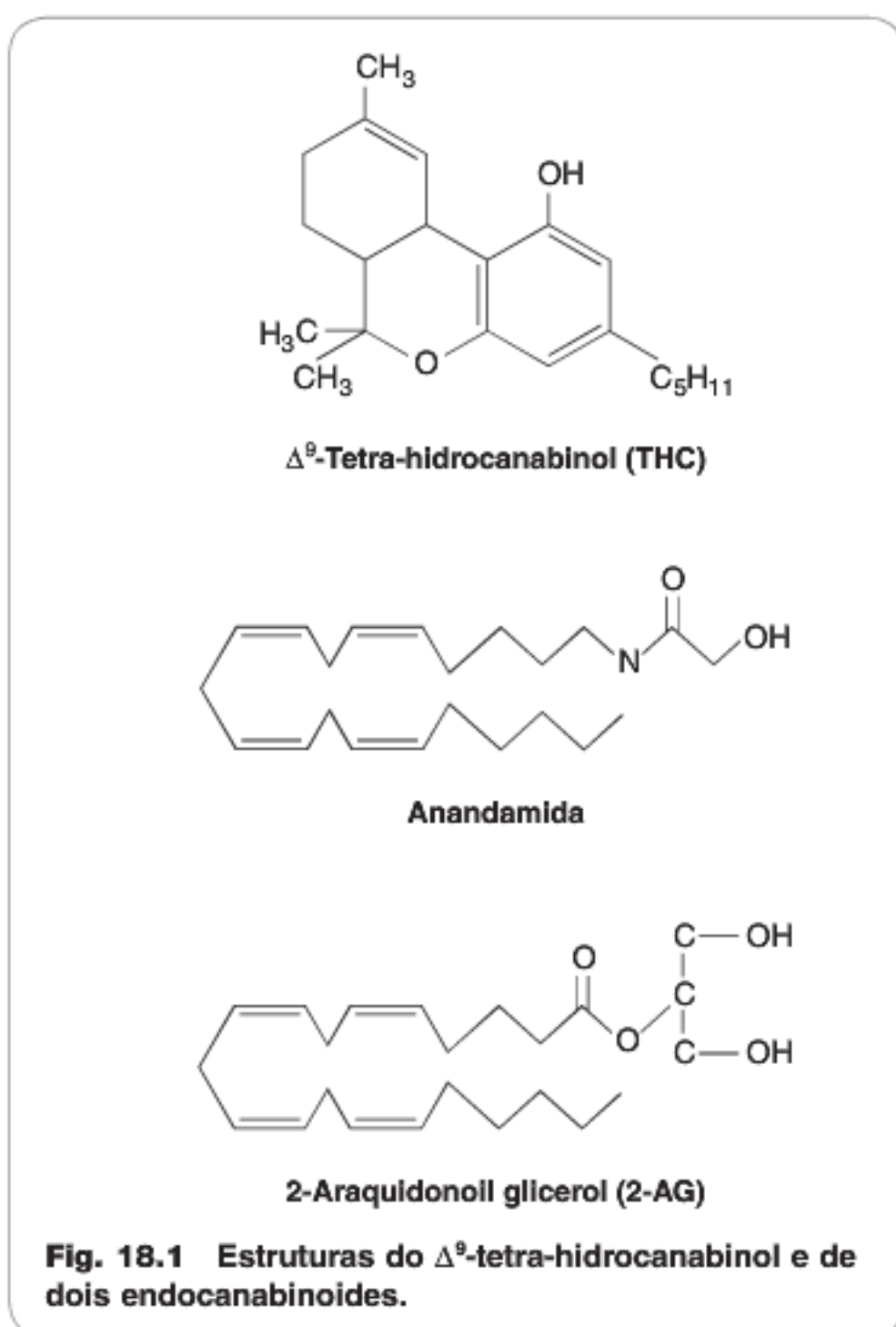
Os principais efeitos periféricos da *cannabis* são:

- taquicardia, que pode ser evitada por fármacos que bloqueiam a transmissão simpática
- vasodilatação, que é particularmente marcante nos vasos da esclera e da conjuntiva, produzindo um aspecto de congestão sanguínea característico dos fumantes de *cannabis*
- redução da pressão intraocular
- broncodilatação.

Cannabis



- O principal componente ativo é o Δ^9 -tetra-hidrocanabinol (THC); um metabólito 11-hidroxi farmacologicamente ativo é também importante.
- Os efeitos no sistema nervoso central incluem tanto efeitos depressores quanto psicotomiméticos.
- As experiências subjetivas incluem euforia e uma sensação de relaxamento, com consciência sensorial aguçada.
- Testes objetivos mostram comprometimento do aprendizado, da memória e do desempenho motor, incluindo capacidade de direção prejudicada.
- O THC também mostra atividade analgésica e antiemética; causa ainda catalepsia e hipotermia em testes com animais.
- Os efeitos periféricos incluem vasodilatação, redução da pressão intraocular e broncodilatação.
- Os canabinoides são menos propensos a causar dependência do que os opioides, a nicotina ou o álcool, porém podem apresentar efeitos psicológicos a longo prazo.



FARMACOCINÉTICA E ASPECTOS ANALÍTICOS

O efeito da *cannabis* ingerida pelo fumo leva cerca de 1 hora para se desenvolver completamente e dura por 2 a 3 horas. Uma pequena fração do THC é convertida para 11-hidroxi-THC, que é mais ativo que o THC em si e provavelmente contribui para o efeito farmacológico do fumo de *cannabis*, mas a maior parte é convertida em metabólitos inativos que são submetidos a conjugação e recirculação entero-hepática. Sendo altamente lipofílicos, o THC e seus metabólitos são sequestrados na gordura do organismo, e a eliminação prossegue por vários dias após uma única dose. O radioimunoensaio do THC é prejudicado pela reatividade cruzada, e a identificação e quantificação precisas do THC nos líquidos biológicos, importantes por motivos médico-legais, dependem de espectrometria de massa.

EFEITOS ADVERSOS

Na superdosagem o THC é relativamente seguro, causando sonolência e confusão, mas não uma depressão respiratória ou cardiovascular que tragam ameaça à vida. Neste aspecto, é mais seguro que a maioria das substâncias de abuso, particularmente os opioides e o etanol. Mesmo em baixas doses, o THC e derivados sintéticos como a **nabilona** (ver adiante) causam euforia e sonolência, algumas vezes acompanhadas por distorção sensorial e alucinações. Estes efeitos, juntamente com as restrições legais ao uso da *cannabis*, têm impedido a ampliação do uso terapêutico dos canabinoides.

Em roedores, o THC produz efeitos teratogênicos e mutagênicos, tendo sido relatada em seres humanos uma incidência aumentada de lesões cromossômicas em leucócitos circulantes. Tais lesões não são, contudo, de nenhuma maneira

exclusivas da *cannabis*, não tendo os estudos epidemiológicos mostrado aumento do risco de malformações fetais ou de câncer entre usuários de *cannabis*.

TOLERÂNCIA E DEPENDÊNCIA

A tolerância à *cannabis* e a dependência física ocorrem apenas em um grau menor e, principalmente, em usuários contumazes. Os sintomas da abstinência são similares aos da supressão de etanol ou opioides, como náuseas, agitação, irritabilidade, confusão, taquicardia e sudorese, mas são relativamente suaves e não causam ânsia compulsiva de tomar a droga. A dependência psicológica de fato ocorre com a *cannabis*, mas compele menos que as principais drogas de abuso (Cap. 48), sendo discutível se a *cannabis* deve ser classificada como viciante (ver Fattore *et al.*, 2008 e revisões de Maldonado & Rodríguez de Fonseca, 2002; Taber & Hurley 2009).

RECEPTORES CANABINOIDES

Originalmente concebeu-se que os canabinoides, sendo altamente lipossolúveis, atuariam de forma similar aos anestésicos gerais. Todavia, em 1988, demonstrou-se uma ligação saturável de alta afinidade de um canabinoide marcado com trítio em membranas preparadas a partir de homogeneizados de cérebro de rato. Isto levou à identificação de receptores canabinoides específicos no cérebro. Estes são atualmente denominados receptores CB₁, para distingui-los dos receptores CB₂, subsequentemente identificados em tecidos periféricos. Os receptores canabinoides são membros típicos da família dos receptores acoplados à proteína G (Cap. 3). Os receptores CB₁ são vinculados, via G_{i/o}, à inibição da adenilil ciclase e de canais de cálcio operados por voltagem, e a ativação de canais de potássio retificadores de entrada sensíveis à proteína G (GIRK, do inglês, *G-protein-sensitive inward-rectifying potassium channels*), causando hiperpolarização (Fig. 18.2). Esses efeitos são similares àqueles mediados por receptores opioides (Cap. 41). Os receptores CB₁ estão localizados na membrana plasmática das terminações nervosas e inibem a liberação de transmissor pelas terminações pré-sinápticas, que é causada pela despolarização e pela entrada de Ca²⁺ (Cap. 4). Os receptores CB também influenciam a expressão gênica, tanto diretamente, pela ativação da proteína quinase ativada por mitógenos, quanto indiretamente, pela redução da atividade da proteína quinase A, em consequência da atividade reduzida da adenilil ciclase (Cap. 3).

Os receptores CB₁ estão entre os receptores mais abundantes no cérebro, sendo comparáveis neste aspecto com os receptores para o glutamato e o GABA — os principais neurotransmissores centrais, respectivamente excitatório e inibitório (Cap. 37). Eles não estão homogeneamente distribuídos, mas concentrados no hipocampo (relevante para os efeitos dos canabinoides sobre a memória), cerebelo (relevante para a perda de coordenação), hipotálamo (importante no controle do apetite e da temperatura corporal; ver Cap. 29 e adiante), substância negra, vias dopaminérgicas mesolímbicas que foram implicadas na “recompensa” psicológica (Cap. 48) e em áreas de associação do córtex cerebral. Há uma relativa escassez de receptores CB₁ no tronco encefálico, o que talvez explique a falta de toxicidade respiratória e cardiovascular importante dos canabinoides. Em nível celular, os receptores CB₁ estão localizados pré-sinápticamente e inibem a liberação de transmissores, conforme explicado previamente. Assim como os opioides, eles podem, contudo, aumentar a atividade de algumas vias neuronais pela inibição de conexões inibitórias, incluindo interneurônios GABAérgicos no hipocampo e na amígdala.

Além de sua bem identificada localização no SNC, os receptores CB₁ também são expressos em tecidos periféricos, incluindo células endoteliais, adipócitos e nervos periféricos. Os canabinoides promovem lipogênese através de ati-

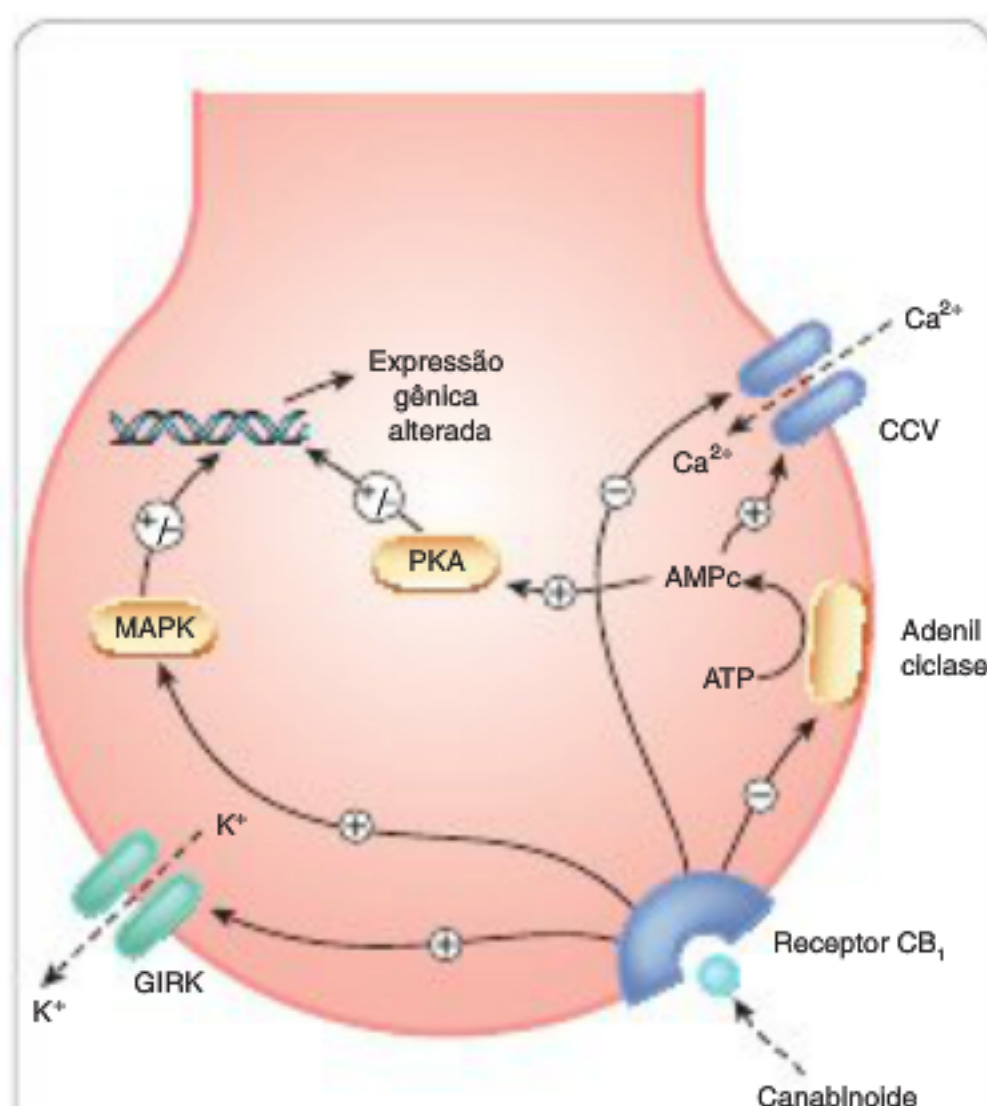


Fig. 18.2 Ações celulares dos canabinoides. A ativação do receptor CB₁ inibe a liberação de neurotransmissor via inibição da entrada de Ca²⁺ e hiperpolarização em função da ativação dos canais de potássio. Ocorre também alteração da expressão gênica. GIRK, canal de potássio sensível à proteína G; MAPK, proteína quinase ativada por mitógenos; PKA, proteína quinase A; CCV, canal de cálcio controlado por voltagem. (Redesenhado de Devane et al. 1992.)

vação dos receptores CB₁, uma ação que pode contribuir para o seu efeito sobre o peso corporal (Cota et al., 2003).

O receptor CB₂ possui apenas cerca de 45% de homologia de aminoácidos com o CB₁ e está localizado principalmente no tecido linfóide (baço, tonsilas e timo, bem como linfócitos e monócitos circulantes e mastócitos dos tecidos). Os receptores CB₂ também estão presentes na micróglia — células imunológicas no SNC (Cap. 36). A localização de receptores CB₂ nas células do sistema imunológico era inesperada, mas pode responder pelos efeitos inibitórios da *cannabis* sobre a função imunológica. Os receptores CB₂ diferem dos receptores CB₁ em relação à sua responsividade aos ligantes canabinoides (Tabela 18.1). Eles estão vinculados via G_{i/o} a adenil ciclase, canais GIRK e proteína quinase ativada por mitógenos similarmente aos receptores CB₁, mas não aos canais de cálcio operados por voltagem (que não são expressos em células imunológicas). Até o momento, pouco se conhece sobre sua função. Eles estão presentes em lesões ateroscleróticas (Cap. 22), e os agonistas CB₂ possuem efeitos antiateroscleróticos (Mach & Steffens, 2008).

Surpreendentemente,¹ alguns endocanabinoides mostraram capacidade de ativar receptores vanilídeos, que são receptores ionotrópicos que estimulam terminações nervosas nociceptivas (Cap. 41). Outros receptores acoplados à proteína G, até o momento não identificados, também estão envolvidos, pois os canabinoides exibem ações analgésicas e

Tabela 18.1 Endocanabinoides definidos e possíveis

Endocanabinoide	Seletividade
Endocanabinoides definidos	
Anandamida	CB ₁ > CB ₂
2-Araquidonoil glicerol	CB ₁ = CB ₂
Candidatos endocanabinoides menos bem estabelecidos	
Virodamina	CB ₂ > CB ₁
Noladina	CB ₁ >> CB ₂
N-Araquidonoil dopamina	CB ₁ >> CB ₂

ativam proteínas G no cérebro de camundongos nocaute para CB₁, apesar da ausência de receptores CB₁.

ENDOCANABINOIDES

A descoberta de receptores canabinoides específicos levou à busca de mediadores endógenos. O primeiro sucesso foi registrado por uma equipe que avaliou frações de extratos de cérebro de porco quanto à capacidade de deslocar um ligante radiomarcado de receptor canabinoide (Devane et al., 1992). Isto levou à purificação da *N-araquidoniletanolamida*, um mediador eicosanoide (Cap. 17), cuja estrutura é mostrada na Figura 18.1, e batizada como *anandamida*.² A anandamida não só deslocou o canabinoide marcado das membranas sinaptossômicas no ensaio de ligação (*binding*), como também inibiu contrações evocadas eletricamente no canal deferente de camundongos, um bioensaio para canabinoides psicotrópicos (Fig. 18.3). Poucos anos após, foi identificado um segundo endocanabinoide, o *2-araquidonoil glicerol* (2-AG, Fig. 18.1) e, mais recentemente, três novos candidatos endocanabinoides com seletividades distintas para os receptores CB₁/CB₂ (ver adiante) foram adicionados à lista (Tabela 18.1). Os endocanabinoides são produzidos “sob demanda”, à semelhança dos eicosanoides (Cap. 17), em vez de serem pré-sintetizados e armazenados para liberação quando necessário.

BIOSSÍNTESE DOS ENDOCANABINOIDES

A Figura 18.4 resume a biossíntese da anandamida e do 2-AG. Um relato mais completo da biossíntese e degradação é dado por Di Marzo (2008).

▼ A anandamida é formada por uma fosfolipase D (PLD) distinta, seletiva para a *N*-acil-fosfatidiletanolamina (NAPE, do inglês, *N-acyl-phosphatidylethanolamine*), mas com uma baixa afinidade por outros fosfolípídeos de membrana, sendo conhecida como NAPE-PLD. Esta enzima é uma zinco-metallo-hidrolase estimulada pelo Ca²⁺ e também por poliaminas. Procuram-se inibidores seletivos para a NAPE-PLD. Os precursores são produzidos por uma transacilase não caracterizada até o momento, mas sensível ao Ca²⁺, que transfere um grupamento acil da posição *sn*-1 dos fosfolípídeos para o átomo de nitrogênio da fosfatidiletanolamina.

O 2-AG é também produzido pela hidrólise de precursores derivados do metabolismo fosfolípídico. As enzimas-chave são duas diacilglicerol lipases recém-clonadas *sn*-1-seletivas (DAGL- α e DAGL- β), que pertencem à família das serina-lipases. Ambas as enzimas, assim como a NAPE-PLD, são sensíveis ao Ca²⁺, o que é coerente com a atividade do Ca²⁺ intracelular

¹Surpreendente porque a capsaicina, o princípio ativo da pimenta chilli, causa intensa dor em queimação, ao passo que o endocanabinoide anandamida está associado ao prazer, ou até mesmo ao êxtase... portanto, talvez não tão surpreendente, afinal!

²De uma palavra do sânscrito, significando “felicidade” + amida.

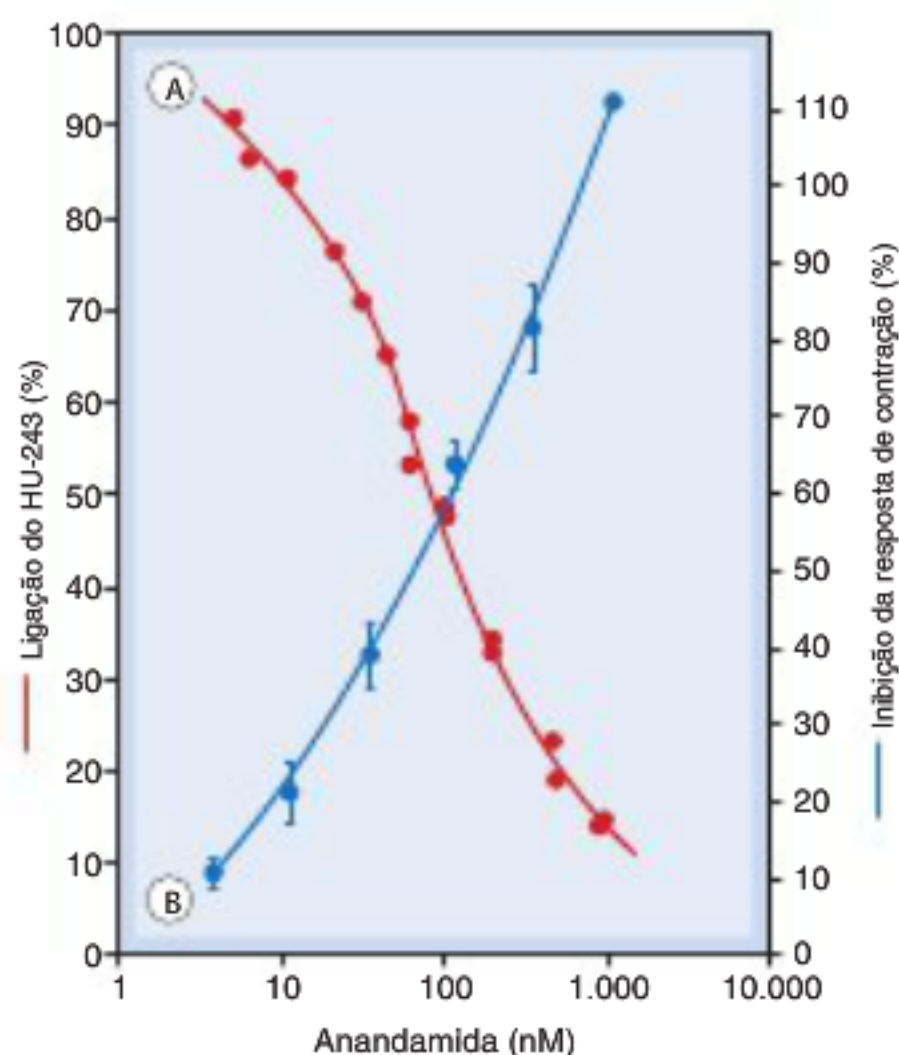


Fig. 18.3 Anandamida como um endocanabinoide. A anandamida é um canabinoide endógeno. [A] Inibição competitiva da ligação do HU-243 tritiado (um ligante de receptor canabinoide) a membranas sinaptossômicas de cérebro de rato pela anandamida natural (círculos vermelhos, ordenados à esquerda). [B] Inibição da resposta de contração do ducto deferente (um bioensaio para canabinoides) pela anandamida natural. Observe a similaridade entre a ligação e a bioatividade (símbolos azuis, ordenados à direita). (Redesenhado de Devane et al. 1992.)

agindo como estímulo fisiológico para a síntese de endocanabinoides. As DAGLs estão localizadas em axônios e terminações axônicas pré-sinápticas durante o desenvolvimento, mas localizam-se pós-sinápticamente em dendritos e corpos celulares de neurônios adultos, em conformidade com o papel do 2-AG no crescimento neuronal e com o papel de mediador retrógrado (ver adiante) no cérebro adulto.

Pouco se conhece, até o momento, sobre a biossíntese dos mais recentes candidatos endocanabinoides noladina, virodamina e *N*-araquidonoil-dopamina. É possível a existência de interconversão não enzimática, pH-dependente, entre virodamina e anandamida, o que poderia resultar em uma alternância entre as respostas mediadas por CB₂ e CB₁ (Tabela 18.1).

TÉRMINO DO SINAL ENDOCANABINOIDE

Os endocanabinoides são rapidamente captados do espaço extracelular. Sendo lipossolúveis, difundem-se através das membranas plasmáticas a favor do gradiente de concentração. Há também evidências de um mecanismo de transporte facilitado, saturável, dependente da temperatura, para a anandamida e o 2-AG, denominado "transportador de membrana de endocanabinoide", para o qual já foram desenvolvidos inibidores seletivos da captação (p. ex., UCM-707). As vias do metabolismo dos canabinoides estão resumidas na Figura 18.4. A enzima-chave para a anandamida é uma serina hidrolase microssômica conhecida como ácido graxo amida hidrolase (FAAH, do inglês, *fatty acid amide hydrolase*). A FAAH converte a anandamida em ácido araquidônico mais etanolamina e também hidrolisa o 2-AG, produzindo ácido araquidônico e glicerol.

O fenótipo de camundongos "nocaute" para FAAH fornece alguns indícios da fisiologia dos endocanabinoides; tais camundongos possuem maior conteúdo de anandamida cerebral e um aumentado limiar de dor. Inibidores seletivos da HAAG possuem propriedades analgésicas e ansiolíticas em camundongos (ver Cap. 43, para uma explicação de como medicamentos são testados em roedores com relação

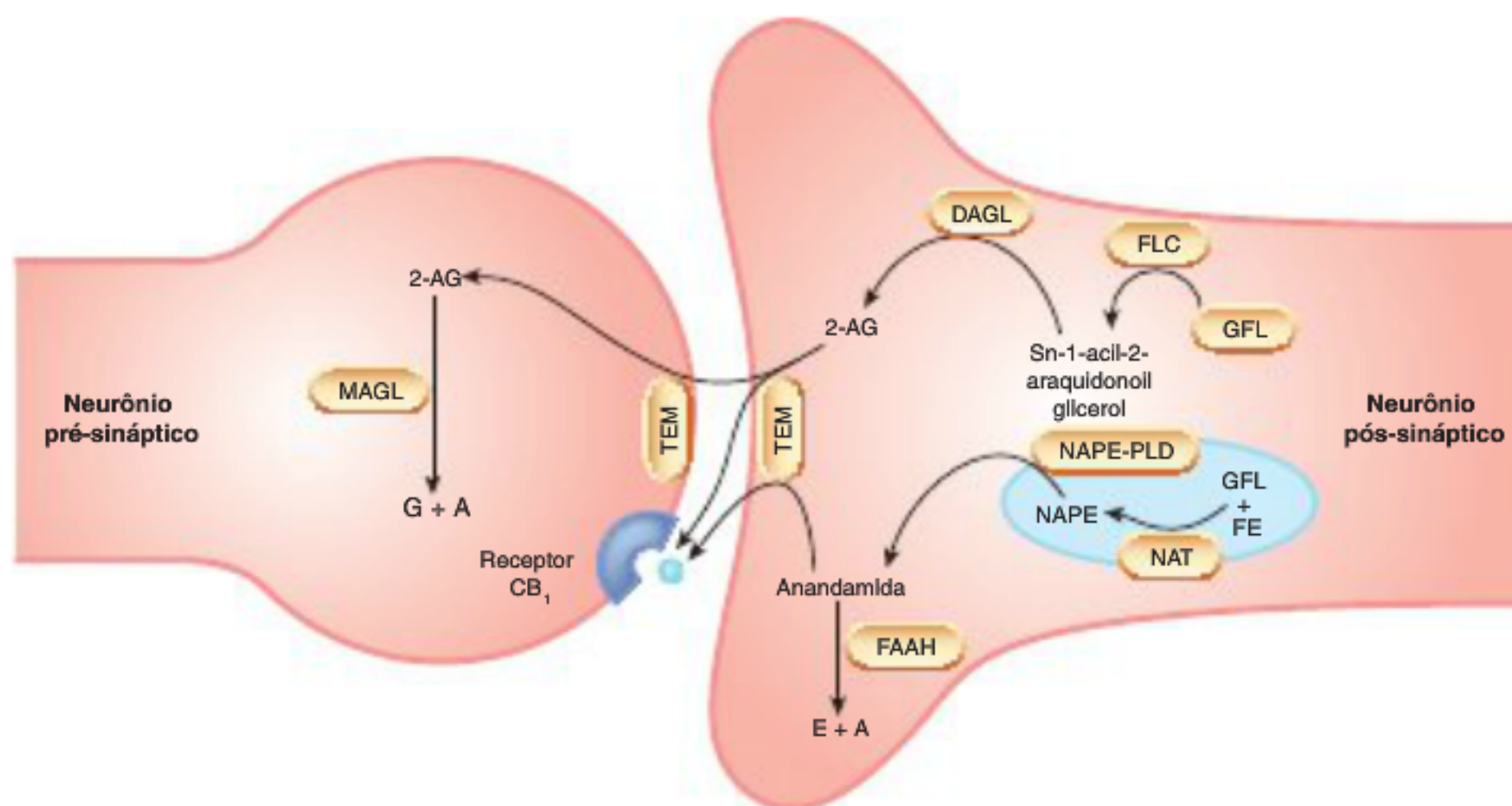


Fig. 18.4 Biossíntese e inativação dos endocanabinoides. 2-AG, 2-araquidonoil glicerol; A, ácido araquidônico; DAGL, diacilglicerol lipase; E, etanolamina; TEM, transportador endocanabinoide de membrana; FAAH, ácido graxo amida hidrolase; GFL, glicerofosfolípido; MAGL, monoacil glicerol lipase; NAPE, N-acil-fosfatidiletanolamina; NAPE-PLD, fosfolipase D específica da N-acil-fosfatidiletanolamina; NAT, N-acil-transferase; FE, fosfatidiletanolamina; FLC, fosfolipase C; G, glicerol.

a propriedades ansiolíticas). Diferentemente da anandamida, o conteúdo de 2-AG no cérebro não aumenta em animais nocaute para FAAH, indicando a provável importância de outra rota do metabolismo do 2-AG. Outras possíveis rotas do metabolismo incluem esterificação, acilação e oxidação pela ciclo-oxigenase-2, originando prostaglandina-etanolamidas ("prostamidas"), ou pela 12 ou 15-lipoxigenase (Cap. 17).

MECANISMOS FISIOLÓGICOS

Os estímulos que liberam endocanabinoides, levando à ativação dos receptores CB₁, e sua vinculação com eventos posteriores, incluindo efeitos comportamentais ou psicológicos, estão muito incompletamente definidos. A concentração aumentada de Ca²⁺ intracelular é, provavelmente, um importante gatilho celular porque, como mencionado anteriormente, o Ca²⁺ ativa a NAPE-PLD e outras enzimas envolvidas na biossíntese de endocanabinoides.

A ativação dos receptores CB está envolvida em um fenômeno conhecido como *supressão da inibição induzida por despolarização* (DSI, do inglês, *depolarisation-induced suppression of inhibition*). A DSI ocorre em células piramidais do hipocampo; quando estas são despolarizadas por um estímulo excitatório, ocorre supressão do estímulo inibitório mediado pelo GABA para as células piramidais, gerando um fluxo retrógrado de informações da célula piramidal despolarizada para os axônios inibitórios que terminam nela. Tal fluxo reverso de informações da célula pós-sináptica para a célula pré-sináptica é uma característica de outros casos de plasticidade neuronal, tais como a "sonação temporal" (*wind-up*) nas vias nociceptivas (Fig. 41.3) e a potencialização a longo prazo no hipocampo (Fig. 37.7). A DSI é bloqueada pelo antagonista CB₁ **rimonabanto**. A localização pré-sináptica dos receptores CB₁ e as distribuições celulares das enzimas DAGL e MAGL (Fig. 18.4) compatibilizam-se bem com a ideia de que o endocanabinoide 2-AG poderia ser um mensageiro "retrógrado" na DSI (Fig. 38.8).

As ações neuromoduladoras dos endocanabinoides poderiam influenciar uma ampla gama de atividades fisiológicas, incluindo a nocicepção e as funções cardiovascular, respiratória e gastrointestinal. As interações hormonais hipotalâmicas poderiam influenciar a ingestão de alimentos e a função reprodutiva. Os modelos de camundongos nocaute para os receptores CB apoiam a proposta de papéis importantes e balanceados da sinalização endocanabinoide na fertilidade em homens e mulheres e estão implicados na espermatogênese, fertilização, desenvolvimento pré-implantação do embrião recém-formado, e crescimento durante a implantação e pós-implantação do embrião (revisado por Wang *et al.*, 2006). Os efeitos dos endocanabinoides sobre a ingestão de alimentos são de particular interesse, devido à importância da obesidade (Cap. 29).

ENVOLVIMENTO PATOLÓGICO

Há evidências, tanto em animais experimentais quanto em tecidos humanos, de que a sinalização endocanabinoide está alterada em várias doenças neurodegenerativas (Cap. 39). Outras doenças em que têm sido verificadas anomalias da sinalização canabinoide em tecidos humanos, bem como em modelos experimentais, incluem choque hipotensivo (tanto hemorrágico quanto séptico; Cap. 22), cirrose avançada do fígado (em que há evidências de que a vasodilatação é mediada por endocanabinoides atuando em receptores CB₁ vasculares — ver Batkai *et al.*, 2001), abortamento (Wang *et al.*, 2006) e neoplasias malignas. Parece provável que, em alguns distúrbios, a atividade endocanabinoide constitui um mecanismo compensatório que limita a progressão da doença ou a manifestação dos sintomas, ao passo que, em outras, ela pode ser um "excesso de coisa boa" e em realidade contribuir para a progressão da doença. Consequentemente, pode haver

Sistema endocanabinóide



- Os receptores canabinoides (CB₁, CB₂) são acoplados à proteína G (G₁₀).
- A ativação de CB₁ inibe a adenilil ciclase e os canais de cálcio, e ativa canais de potássio, inibindo a transmissão sináptica.
- O receptor periférico (CB₂) é expresso principalmente em células do sistema imunológico.
- Agonistas e antagonistas seletivos foram desenvolvidos.
- Os ligantes endógenos para os receptores CB são conhecidos como endocanabinoides. Trata-se de mediadores eicosanoides (Cap. 17).
- Os endocanabinoides mais bem estabelecidos são a anandamida e o 2-araquidonoil glicerol (2-AG) com muitas funções, entre as quais atuação como mediadores "retrógrados", passando informações dos neurônios pós-sinápticos para os pré-sinápticos.
- A principal enzima que inativa a anandamida é a ácido graxo amida hidrolase (FAAH).
- Um suposto "transportador endocanabinoide de membrana" pode transportar canabinoides a partir de neurônios pós-sinápticos, onde são sintetizados, para a fenda sináptica, onde têm acesso aos receptores CB₁, e para o interior dos terminais pré-sinápticos, onde o 2-AG é metabolizado.
- Camundongos nocaute para FAAH possuem conteúdo cerebral aumentado de anandamida e maior limiar de dor; inibidores seletivos da FAAH possuem propriedades analgésicas e ansiolíticas, o que vincula os endocanabinoides com nocicepção e ansiedade.
- O **rimonabanto**, um antagonista de receptores CB₁, causa perda de peso sustentada e pode promover a abstinência de tabaco.

um lugar na terapêutica para medicamentos que potencializem ou inibam o sistema canabinoide; ver Di Marzo & Petrosino (2007) para uma discussão mais completa.

CANABINOIDES SINTÉTICOS

Os agonistas de receptores canabinoides foram desenvolvidos nos anos 1970 na expectativa de que eles se provassem úteis analgésicos não opioides/não AINEs (cf. Caps. 41 e 26, respectivamente, sobre as limitações dos opioides e dos AINEs), mas efeitos adversos, particularmente sedação e prejuízo da memória, eram problemáticos. Não obstante, um desses fármacos, a **nabilona**, é algumas vezes utilizado clinicamente para as náuseas e vômitos causados pela quimioterapia citotóxica, caso estes não respondam aos antieméticos convencionais (Cap. 29). A clonagem dos receptores CB₂ e sua ausência no cérebro normal levaram à síntese de agonistas CB₂ seletivos, na expectativa de que estes não apresentassem os efeitos adversos relacionados ao SNC dos canabinoides de plantas. Vários desses fármacos estão sendo investigados quanto ao possível uso na dor inflamatória e neuropática.

O primeiro antagonista seletivo do receptor CB₁, o **rimonabanto**, também possui propriedades de agonista inverso em alguns sistemas. Foi licenciado na Europa para o tratamento da obesidade, mas foi retirado devido a problemas psiquiátricos, incluindo depressão. Inibidores sintéticos da

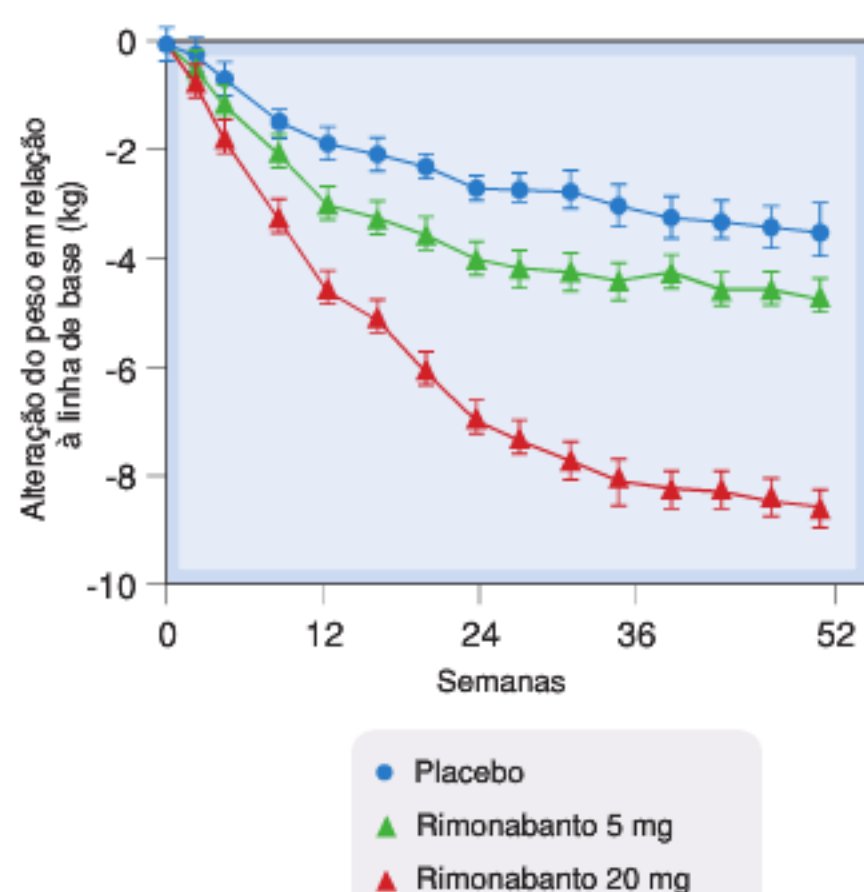


Fig. 18.5 Alteração em relação à linha de base no peso corporal em um estudo clínico duplo-cego, controlado com placebo, envolvendo rimonabanto versus placebo em 1.507 pacientes com sobrepeso. (Redesenhado de Van Gaal et al., 2005.)

captação e/ou do metabolismo dos endocanabinoides têm apresentado efeitos potencialmente úteis em modelos animais de dor, epilepsia, esclerose múltipla, doença de Parkinson, ansiedade e diarreia.

APLICAÇÕES CLÍNICAS

Os usos clínicos dos medicamentos que atuam no sistema canabinoide permanecem controversos, mas tanto no Reino Unido quanto nos Estados Unidos os canabinoides têm sido utilizados como antieméticos e para favorecer o ganho de peso em pacientes com doenças crônicas, como HIV-AIDS e neoplasias malignas. Um substancial estudo clínico aleatório (randomizado) controlado sobre o THC em pacientes com esclerose múltipla não encontrou quaisquer evidências objetivas de benefício sobre a espasticidade, mas melhorou a mobilidade (ver também o Cap. 39). Os eventos adversos foram geralmente suaves nas doses usadas — ver UK MS Research Group (2003). Os endocanabinoides foram impli-

Usos clínicos potenciais e reais dos agonistas e antagonistas canabinoides



Os agonistas e antagonistas canabinoides estão sendo submetidos à avaliação para uma ampla gama de possíveis indicações, incluindo as seguintes.

- Agonistas:
 - glaucoma (para reduzir a pressão intraocular)
 - náuseas/vômitos associados à quimioterapia do câncer
 - câncer e AIDS (para reduzir a perda de peso)
 - dor neuropática
 - traumatismo craniano
 - síndrome de Tourette (para reduzir os tiques — movimentos involuntários rápidos que são uma característica desta doença)
 - doença de Parkinson (para reduzir os movimentos involuntários causados por efeito adverso da L-dopa; Cap. 39).
- Antagonistas:
 - obesidade
 - dependência de tabaco
 - dependência de drogas
 - alcoolismo.

cados em choque e hipotensão na doença hepática (Malinowska et al., 2008) e a modulação deste sistema é um alvo terapêutico em potencial. Outros potenciais usos clínicos (ver Pacher et al. 2006 para uma revisão dos alvos terapêuticos emergentes) são fornecidos no quadro clínico.

O antagonista do receptor CB₁, **rimonabanto**, combinado com uma dieta reduzida em calorias, causou perda de peso dose-dependente (de aproximadamente 6 kg na dose mais elevada) após tratamento de 12 meses em um estudo clínico controlado com placebo (ver Fig. 18.5, e também o Cap. 29). Os efeitos adversos incluíram náuseas e diarreia, e depressão importante e outros distúrbios psicológicos que levaram à sua retirada do uso clínico como agente anoréxico, porém continua o interesse no potencial terapêutico no bloqueio das ações de um sistema endocanabinoide e para a redução do peso e melhora dos fatores de riscos cardiometabólicos (revisado por Samaha & Chou, 2009).

REFERÊNCIAS E LEITURA ADICIONAL

Leitura adicional

- Freund, T.F., Katona, I., Piomelli, D., 2003. Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling. *Physiol. Rev.* 83, 1017–1066. (Descrição da distribuição anatômica do receptor do canabinoide neuronal CB₁ e discussão das possíveis funções dos endocanabinoides como moléculas de sinalização sináptica retrógrada em relação à plasticidade sináptica e aos padrões de atividade em rede)
- Kano, M., Ohno-Shosaku, T., Hashimoto, Y., et al., 2009. *Physiol. Rev.* 89, 309–380. (Integra conhecimento farmacológico atual com conhecimento anatômico, eletrofisiológico e comportamental)
- Maldonado, R., Rodríguez de Fonseca, F., 2002. Cannabinoid addiction: behavioral models and neural correlates. *J. Neurosci.* 22, 3326–3331. (Trata principalmente de modelos animais e argumenta que a cannabis satisfaz os critérios para a sua classificação como substância que causa dependência)
- Samaha, F.F., Chou, C.M., 2009. Blockade of the endocannabinoid system for the reduction of cardiometabolic risk factors. *Obesity* 17, 220–225. (Revisa a ação do rimonabanto em testes com animais e clínicos

no contexto de fatores de risco cardiovasculares, incluindo futuras perspectivas)

Wilson, R.I., Nicoll, R.A., 2002. Endocannabinoid signaling in the brain. *Science* 296, 678–682.

Aspectos específicos

- Bátkai, S., Járai, Z., Wagner, J.A., et al., 2001. Endocannabinoids acting at vascular CB₁ receptors mediate the vasodilated state in advanced liver cirrhosis. *Nat. Med.* 7, 827–832. (Ratos com cirrose apresentam pressão arterial baixa, que é elevada por um antagonista dos receptores CB₁. Comparados com fígados-controlados não cirróticos, nos fígados cirróticos humanos houve um aumento de três vezes no número de receptores CB₁ em células endoteliais vasculares isoladas)
- Cota, D., Marsicano, G., Tschöp, M., et al., 2003. The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis. *J. Clin. Invest.* 112, 423–431. (Investigação com camundongos nocaute para CB₁, que implica esse receptor na regulação da homeostase energética tanto por um efeito central

- sobre a ingestão de alimentos quanto pela lipogênese periférica; ver também o comentário correlato de Horvath T L, pp. 323-326, no mesmo fascículo, sobre endocannabinoides e regulação da gordura corporal)
- Devane, W.A., Hanu, L., Breurer, A., et al., 1992. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 258, 1946-1949. (Identificação de uma araquidoniletanolamida, extraída do cérebro de suínos, por métodos químicos e biológicos, como um ligante natural para o receptor de canabinoides; os autores denominaram-na anandamida em referência à palavra sânscrita que significa 'felicidade' ou 'êxtase' + amida)
- Di Marzo, V., 2008. Endocannabinoids: synthesis and degradation. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 160, 1-24. (Revisa o conhecimento atual)
- Di Marzo, V., Petrosino, S., 2007. Endocannabinoids and the regulation of their levels in health and disease. *Curr. Opin. Lipidol.* 18, 129-140. (Distúrbios gastrintestinais, inflamação, neurodegeneração)
- Fattore, L., Fadda, P., Spano, M.S., et al., 2008. Neurobiological mechanisms of cannabinoid addiction. *Mol. Cell. Endocrinol.* 286, S97-S107. (Mecanismos de dependência)
- Henquet, C., Krabbendam, L., Spauwen, J., et al., 2005. Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *Br. Med. J.* 330, 11-14. (O uso da cannabis aumentou moderadamente o risco de sintomas psicóticos, mas teve um efeito muito mais potente em jovens com evidências de predisposição a psicose)
- Karst, M., Salim, K., Burstein, S., et al., 2003. Analgesic effect of the synthetic cannabinoid CT-3 on chronic neuropathic pain. A randomized controlled trial. *JAMA* 290, 1757-1762. (O CT-3, um canabinoide potente, produz efeitos antialodínicos e analgésicos acentuados em animais. Em um estudo preliminar, cruzado e aleatório que envolveu 21 pacientes com dor neuropática crônica, o CT-3 foi eficaz em reduzir a dor neuropática crônica quando comparado com um placebo)
- Leweke, F., Koethe, D., 2008. Cannabis and psychiatric disorders: it is not only addiction. *Addict. Biol.* 13, 264-275. (Associação de uso crônico com subsequente distúrbio psiquiátrico)
- Mach, F., Steffens, S., 2008. The role of the endocannabinoid system in atherosclerosis. *J. Neuroendocrinol.* 20, 53-57. (Revisão)
- Malinowska, B., Lupinski, S., Godlewski, G., et al., 2008. Role of endocannabinoids in cardiovascular shock. *J. Physiol. Pharmacol.* 59, 91-107.
- Pacher, P., Batkai, S., Kunos, G., 2006. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacol. Rev.* 58, 390-462.
- Steffens, S., 2005. Low dose oral cannabinoid therapy reduces progression of atherosclerosis in mice. *Nature* 434, 782-786. (A administração oral de THC [1 mg/kg por dia] resultou em uma inibição significativa da progressão da doença em camundongos nocaute para apoE. Os receptores CB₂ estavam expressos tanto em placas ateroscleróticas de humanos quanto de camundongos. Células linfóides isoladas de camundongos tratados com THC mostraram capacidade de proliferação diminuída e secreção de interferon reduzida. A quimiotaxia dos macrófagos, crucial para o desenvolvimento da aterosclerose, também foi inibida in vitro pelo THC. Todos esses efeitos foram completamente bloqueados por um antagonista específico dos receptores CB₂. Conclui que os canabinoides com atividade nos receptores CB₂ podem ser alvos de valor para o tratamento da aterosclerose. Ver também o comentário feito por Roth M D na seção News and Views, p. 708 do mesmo fascículo)
- Taber, K.H., Hurley, R.A., 2009. Endocannabinoids: stress, anxiety and fear. *J. Neuropsychiat. Clin. Neurosci.* 21, 108-113. (Revisão sucinta do envolvimento do sistema endocanabinoide na função cerebral e aplicações terapêuticas potenciais no tratamento de humor/ansiedade, doença degenerativa e lesão cerebral)
- UK MS Research Group, 2003. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 362, 1517-1526. (Ensaio aleatório e controlado com placebo que envolveu 667 pacientes com esclerose múltipla estável e espasticidade muscular. A duração do ensaio foi de 15 semanas. O THC e o extrato de cannabis não provocaram efeito terapêutico sobre o desfecho primário da espasticidade avaliada com uma escala de pontuação padrão, mas houve uma melhora na espasticidade e na dor relatadas pelos pacientes, fato que poderia ser clinicamente útil)
- Van Gaal, L.F., Rissanen, A.M., Scheen, A.J., et al., for the RIO-Europe Study Group, 2005. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 365, 1389-1397. (Um total de 1.507 pacientes com excesso de peso foram tratados com 5 ou 20 mg de rimonabanto ou placebo, diariamente, durante 1 ano, além de receberem aconselhamento nutricional: houve diminuição significativa de peso relacionada com a dose e melhora dos fatores de risco cardiovascular nos pacientes tratados de modo ativo; os efeitos adversos foram leves)
- Wang, H., Dey, S.K., Maccarrone, M., 2006. Jekyll and Hyde: two faces of cannabinoid signaling in male and female fertility. *Endocr. Rev.* 27: 427-448. (Revisões da sinalização lipídica na endocrinologia reprodutiva, e potencial para intervenção clínica no tratamento da infertilidade)

19

Peptídeos e proteínas como mediadores

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Neste capítulo focalizamos as características especiais dos peptídeos e proteínas, que são mediadores químicos ubíquos, e cujas características diferem, em alguns aspectos importantes, das pequenas moléculas mediadoras discutidas em capítulos anteriores. Essa área está avançando rapidamente através de técnicas de biologia molecular, e muitas aplicações clínicas estão em perspectiva.

INTRODUÇÃO

Tradicionalmente, a farmacologia preocupou-se com moléculas de sinalização que são de baixo peso molecular e de natureza não peptídica. Entretanto, desde a década de 1970 tem-se reconhecido que peptídeos e proteínas são pelo menos tão importantes — ou talvez até mais — como moléculas de sinalização. Mesmo assim, a manipulação farmacológica da sinalização por peptídeos está menos avançada que, digamos, a dos sistemas colinérgico, adrenérgico ou da 5-hidroxitriptamina (Caps. 12-14). Pode-se dizer que a farmacologia tem uma tarefa de atualização à frente. Neste capítulo apresentamos um apanhado das principais características de peptídeos e proteínas como mediadores e como fármacos, expondo os contrastes existentes entre estes e os não peptídicos, e avaliamos a utilização atual e futura dos peptídeos como agentes terapêuticos. Para revisões com mais detalhes do que pode ser apresentado aqui, ver Buckel (1996), Cooper *et al.* (1996), Hökfelt *et al.* (2000) e Nestler *et al.* (2001).

ASPECTOS HISTÓRICOS

▼ Apesar de alguns mediadores peptídicos terem sido descobertos bem cedo na história da nossa disciplina (p. ex., a substância P foi descoberta na década de 1930), a farmacologia possui, historicamente, uma forte tendenciosidade em favor dos não peptídeos. Uma razão para esse desvio aparentemente irracional é que, em um determinado momento, a maioria dos fármacos era de produtos naturais (principalmente de plantas). Muito poucos eram peptídeos ou agiam por intermédio do que hoje reconhecemos como sistemas de sinalização peptídica. Uma segunda razão é que a metodologia para estudar peptídeos é de origem mais recente. O desenvolvimento da cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC, do inglês, *high-performance liquid chromatography*) e a síntese de peptídeos em fase sólida, além do uso de anticorpos para radioimunoensaio e imunoistoquímica, bem como o uso da biologia molecular, têm acelerado em muito o desenvolvimento desta área.

Em 1953, du Vigneaud fez história e foi agraciado com o Prêmio Nobel ao determinar a estrutura e a subsequente síntese da ocitocina, o primeiro mediador peptídico a ser caracterizado e o primeiro a ser produzido comercialmente para uso clínico. As estruturas de muitos outros mediadores, por exemplo, a substância P, a bradicinina e a angiotensina, que foram identificados como peptídeos na década de 1930, permaneceram desconhecidas por muitos anos. Embora todos sejam peptídeos pequenos, de 11 resíduos ou menos, a determinação de sua estrutura e sua síntese química plena representaram um esforço hercúleo. A

estrutura da bradicinina não foi elucidada senão em 1960, enquanto a da substância P foi publicada em 1970.

Por outro lado, o uso de técnicas mais modernas permitiu que a endotelina (um peptídeo muito maior) fosse totalmente caracterizada, sintetizada e clonada em cerca de 1 ano, sendo que a informação completa foi publicada em um artigo único (Yanagisawa *et al.*, 1988). Os mediadores proteicos, tais como as citocinas e os fatores de crescimento (Cap. 17), contendo 50 ou mais resíduos são ainda difíceis de serem sintetizados quimicamente, e os maiores avanços dependem, fundamentalmente, de técnicas de biologia molecular. O uso de proteínas recombinantes como agentes terapêuticos — um desenvolvimento conduzido, principalmente, pela emergente indústria de biotecnologia — está se estabelecendo rapidamente (Cap. 59). Enquanto a descoberta de novas “pequenas moléculas” mediadoras virtualmente estancou, a de novos mediadores proteicos e peptídicos continua célere.

PRINCÍPIOS GERAIS DA FARMACOLOGIA DE PEPTÍDEOS

ESTRUTURA PEPTÍDICA

Os mediadores peptídicos e proteicos geralmente variam em tamanho desde três até cerca de 200 resíduos de aminoácidos (Fig. 19.1), sendo de cerca de 50 resíduos a linha divisória arbitrária entre peptídeos e proteínas. Por conveniência, neste capítulo utilizamos o termo peptídeo para abranger ambas as classes. Geralmente, os peptídeos sofrem modificações pós-tradução, como *amidação*, *glicosilação*, *acetilação*, *carboxilação*, *sulfatação* ou *fosforilação* C-terminal. Eles também podem conter pontes dissulfeto *intramoleculares*, de forma que a molécula adota uma conformação cíclica ou parcialmente cíclica, ou podem apresentar duas ou mais cadeias separadas ligadas por pontes dissulfeto *intermoleculares*.

É difícil determinar a conformação dos peptídeos em solução devido à sua acentuada flexibilidade, e peptídeos com 40 resíduos têm-se mostrado difíceis de cristalizar, impossibilitando o uso de métodos de difração de raios X para estudar sua conformação (embora algumas outras técnicas, como a ressonância magnética nuclear, tenham provado ser úteis). Proteínas maiores adotam conformações mais restritas, mas devido ao seu tamanho elas geralmente interagem com múltiplos sítios em seus receptores. Imaginar peptídeos encaixando-se em um sítio receptor de um modo “chave-e-fechadura” preciso equivale a imaginar que se pode destrancar a porta da casa com um pedaço de espaguete cozido. Tais problemas têm impedido enormemente a elaboração racional de análogos não peptídicos (*peptidomiméticos*) que mimetizem a ação dos peptídeos em seus receptores. Entretanto, nos últimos anos, o uso de métodos de triagem aleatória (de certa forma para desapontamento dos racionalistas) levou à descoberta de muitos antagonistas — mas poucos agonistas — não peptídicos para receptores peptídicos (ver adiante; Betancur *et al.*, 1997 — uma exceção é o campo dos opioides; Cap. 41).

TIPOS DE MEDIADORES PEPTÍDICOS

Os mediadores peptídicos que são secretados pelas células e atuam em receptores localizados na superfície das mesmas, ou de outras células, podem ser amplamente divididos em quatro grupos:

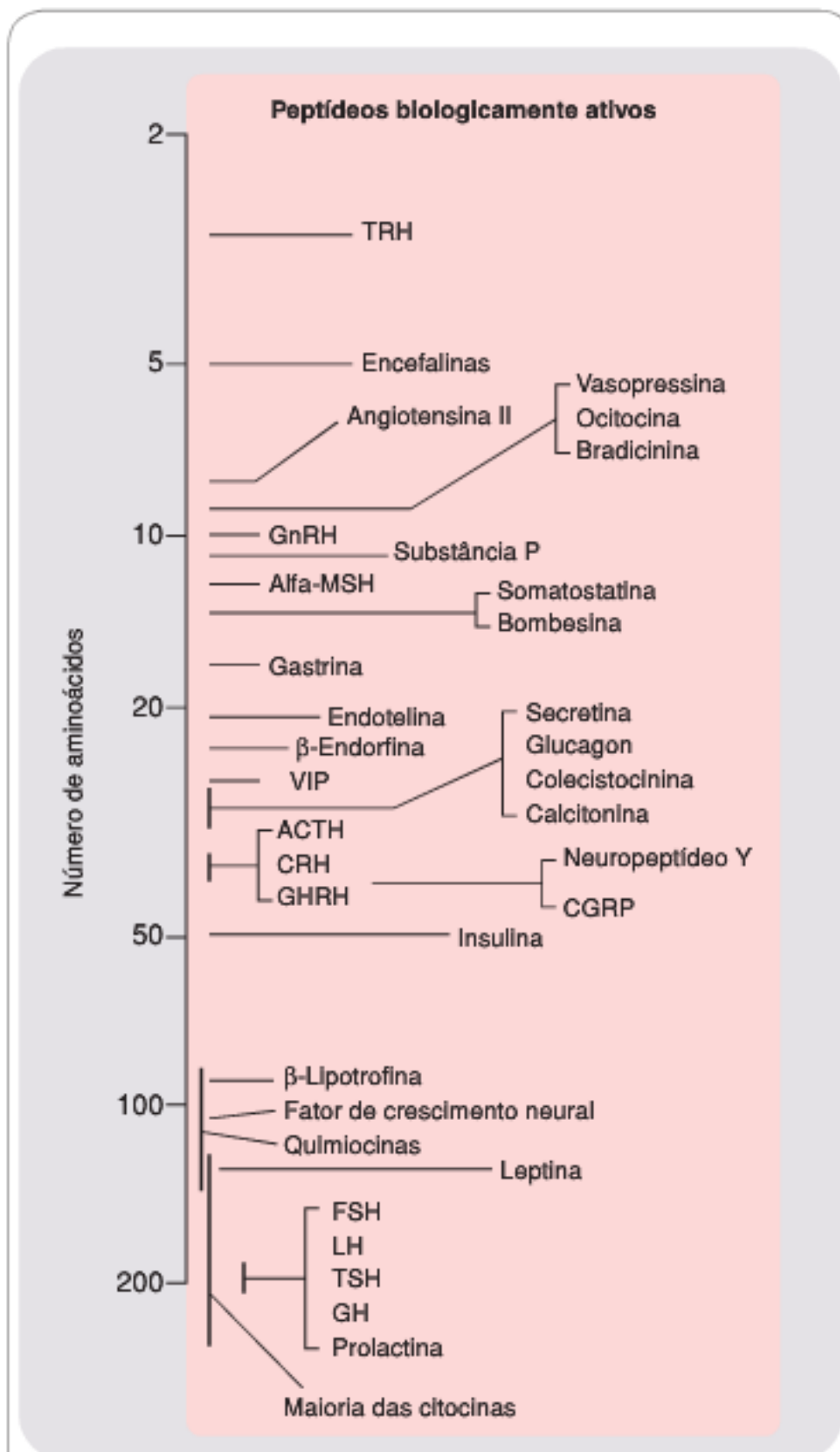


Fig. 19.1 Alguns mediadores peptídicos típicos.

ACTH, hormônio adrenocorticotrófico; Alfa-MSH, hormônio melanócito-estimulante α ; CGRP, peptídeo relacionado ao gene da calcitonina; CRH, hormônio liberador de corticotrofina; FSH, hormônio folículo-estimulante; GH, hormônio do crescimento; GHRH, hormônio liberador de hormônio do crescimento; GnRH, hormônio liberador de gonadotrofinas; LH, hormônio luteinizante; TRH, hormônio liberador de tireotrofina; TSH, hormônio tireoestimulante; VIP, peptídeo intestinal vasoativo.

1. *Neurotransmissores e mediadores neuroendócrinos* (discutidos mais adiante neste capítulo).
2. *Hormônios de fontes não neurais*: compreendem (a) peptídeos derivados do plasma, notavelmente a angiotensina (Cap. 22) e bradicinina (Cap. 17), e (b) substâncias como a insulina (Cap. 30), endotelina (Cap. 22), peptídeo natriurético atrial (Cap. 21) e leptina (Cap. 31).
3. *Fatores de crescimento*: produzidos por muitas células e tecidos distintos que controlam o crescimento e a diferenciação celular (Cap. 5).
4. *Mediadores do sistema imunológico* (citocinas e quimiocinas; Cap. 17).

Alguns exemplos importantes de mediadores peptídicos e proteicos são mostrados na Figura 19.1.

PAPEL DA BIOLOGIA MOLECULAR

▼Como as estruturas dos peptídeos estão representadas diretamente no genoma, a biologia molecular tem sido fundamental para a maioria dos recentes avanços do conhecimento no campo. Ela é utilizada de várias maneiras, como nos exemplos seguintes:

- A *clonagem de genes que codificam precursores dos peptídeos* tem mostrado a maneira pela qual vários peptídeos ativos podem originar-se de uma única proteína precursora. O peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP, do inglês, *calcitonin gene-related peptide*) foi descoberto desta forma.
- A *clonagem de genes que codificam receptores de peptídeos* revelou que a maioria pertence à classe de receptores acoplados à proteína G, ou de receptores ligados à tirosina quinase (Cap. 3). Muito poucos peptídeos agem em canais operados por ligantes.
- Vários novos mediadores peptídicos foram descobertos pela *triagem de ligantes de "receptores órfãos"* (Civelli *et al.*, 2001). A pesquisa de um extrato de peptídeos cerebrais para possíveis ligantes de um receptor opioide-símile órfão (chamado ORL1) levou à identificação de um novo neuropeptídeo, a *nociceptina* (Meunier *et al.*, 1995). Quando o gene que codifica a nociceptina foi clonado, descobriu-se que ele codificava também outro peptídeo, a *nocistatina*, que agia em outro receptor ainda (Okuda-Ashiata & Ito, 2000). A descoberta das *orexinas* (peptídeos envolvidos no apetite e na obesidade; Cap. 31) realizou-se por orientação molecular semelhante.
- O controle da síntese de precursores pode ser estudado indiretamente pela *mensuração do RNAm*, para o qual desenvolveram-se ensaios altamente sensíveis e específicos. A técnica de *hibridização in situ* possibilita o mapeamento da localização e da quantidade de RNAm em resolução microscópica.
- Animais transgênicos com genes de peptídeos e/ou de receptores deletados ou superexpressos fornecem indícios valiosos para o esclarecimento das funções dos novos peptídeos. Oligonucleotídeos antissenso e técnicas de RNA de interferência (ver também Cap. 59) podem também ser usados para silenciar tais genes.

PEPTÍDEOS NO SISTEMA NERVOSO: COMPARAÇÃO COM OS TRANSMISSORES CONVENCIONAIS

A abundância de neuropeptídeos no cérebro e em outros territórios tornou-se evidente nas décadas de 1970-1980, e novos exemplos ainda estão surgindo. Na maioria dos aspectos a transmissão mediada por neuropeptídeos assemelha-se à transmissão por mediadores "convencionais", não peptídicos; os mecanismos para armazenamento e liberação de peptídeos (resumidos na Fig. 19.2) e os mecanismos receptores através dos quais seus efeitos são produzidos são essencialmente os mesmos em ambos os casos. Uma diferença é que as vesículas são preenchidas com precursores peptídicos no corpo celular, sendo os peptídeos ativos gerados no interior das vesículas à medida que elas avançam em direção às terminações nervosas. Após a exocitose, as vesículas não podem ser recarregadas *in situ*, mas devem, em vez disso, ser substituídas por novas vesículas pré-preenchidas. A renovação (*turnover*) dos transmissores é, portanto, menos rápida que a dos mediadores convencionais e não ocorre captura dos transmissores liberados.

Assim como ocorre com outros mediadores químicos, os efeitos dos peptídeos podem ser excitatórios ou inibitórios, pré ou pós-sinápticos, e manifestados a curtas ou longas distâncias dos seus locais de liberação. Existem, no entanto, certos monopólios de função entre os mediadores peptídicos em relação aos não peptídicos. Por exemplo, os peptídeos endógenos raramente ativam canais iônicos controlados por ligantes¹ e, portanto, não funcionam como transmissores

¹Porém existem exceções não fisiológicas. Alguns peptídeos de veneno de aranha, por exemplo, produzem dor por ativação do receptor de capsaicina TRPV1 acoplado a um canal iônico.

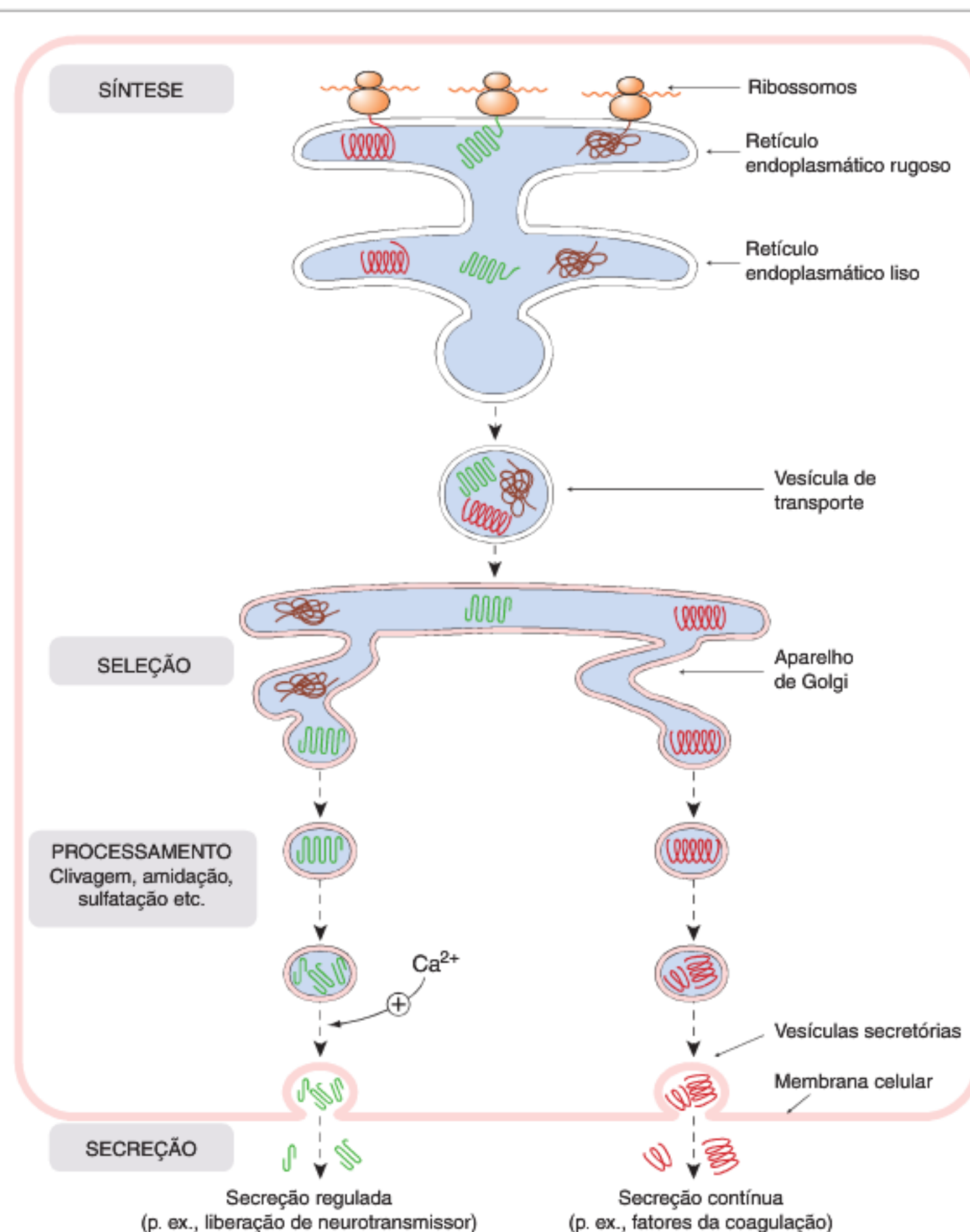


Fig. 19.2 Mecanismos celulares de síntese e liberação de peptídeos. As proteínas sintetizadas pelos ribossomos são passadas pela membrana do retículo endoplasmático rugoso, de onde são levadas em vesículas de transporte para o aparelho de Golgi. Neste, elas são selecionadas e acondicionadas em vesículas secretórias. O processamento (clivagem, glicosilação, amidação, sulfatação etc.) ocorre dentro das vesículas de transporte e das vesículas secretórias, e os produtos são liberados da célula por exocitose. A secreção constitutiva (p. ex., proteínas plasmáticas e fatores da coagulação pelos hepatócitos) ocorre continuamente, com pouco material sendo armazenado em vesículas secretórias. A secreção regulada (p. ex., de neuropeptídeos ou citocinas) ocorre em resposta ao aumento do nível intracelular de Ca^{2+} ou a outros sinais intracelulares, e o material é caracteristicamente armazenado em quantidades significativas nas vesículas secretórias aguardando liberação.

rápidos como os não peptídicos, tais como acetilcolina, glutamato, glicina ou GABA (Caps. 13 e 37). Em vez disso, eles atuam principalmente (assim como o fazem muitos não peptídicos) como neuromoduladores, pela ativação de receptores acoplados à proteína G. Por outro lado, os ligantes para receptores ligados à tirosina quinase são todos peptídeos ou proteínas.

Em resumo, as semelhanças entre mediadores peptídicos e não peptídicos em relação à função são mais evidentes do que as suas diferenças. A principal diferença assenta-se no fato de que os peptídeos, sendo derivados de genes, representam variações de um único tema — uma fileira linear de aminoácidos. Tais sequências são muito mais suscetíveis a alterações evolutivas do que as estruturas dos mediadores não

peptídicos, e o número de mediadores peptídicos conhecidos agora ultrapassa enormemente o número dos não peptídicos. Como Iversen ressaltou em 1983: “quase da noite para o dia, o número de supostos transmissores no sistema nervoso central dos mamíferos saltou de mais ou menos 10 candidatos monoaminas ou aminoácidos para mais de 40”. Desde então, não apareceram mais novos transmissores monoaminados, mas existem pelo menos outros 60 peptídeos.

O papel dos peptídeos como cotransmissores é discutido no Capítulo 12. Dois exemplos bem documentados (revisados por Lundberg, 1996) são representados pelos nervos parassimpáticos que inervam as glândulas salivares (onde a resposta secretora é produzida pela acetilcolina e a vasodilatação é produzida, parcialmente, pelo peptídeo intestinal vasoativo) e pela

inervação simpática de muitos tecidos, que além da norepinefrina (noradrenalina), libera o *neuropeptídeo Y* vasoconstritor.

A diferenciação entre neuropeptídeos e hormônios de ação periférica é útil, mas não absoluta. Assim, as incretinas e a insulina (Cap. 30), a angiotensina, o peptídeo natriurético atrial (Caps. 21 e 22) e a ocitocina (Cap. 34) são mais bem conhecidos como hormônios que são formados, liberados e atuantes na periferia. No entanto, eles também são encontrados no cérebro, embora seu papel nesse local ainda seja incerto. De modo semelhante, a endotelina (Cap. 22) foi primeiramente demonstrada em vasos sanguíneos, mas na atualidade sabe-se que ela também ocorre expressivamente no cérebro.

MÚLTIPLAS FUNÇÕES FISIOLÓGICAS DOS PEPTÍDEOS

▼ Em comum com muitos mediadores não peptídicos, tais como norepinefrina, dopamina, 5-hidroxitriptamina ou acetilcolina, os mesmos peptídeos podem atuar como mediadores em vários órgãos diferentes, e o interessante é que frequentemente parecem auxiliar alguma função fisiológica coordenada. Por exemplo, a angiotensina age em células do hipotálamo para liberar o hormônio antidiurético (vasopressina) que, por sua vez, causa retenção de água. A angiotensina também age em outras partes do cérebro para promover o comportamento de ingestão de líquidos e aumentar a pressão sanguínea por ativação do sistema simpático; além disso, ela libera aldosterona, que causa retenção de sal e água, e age diretamente na contração dos vasos sanguíneos. Cada um destes efeitos desempenha uma parte na resposta global do organismo diante da privação de água e da redução do volume circulante. Existem outros exemplos daquilo que aparenta ser uma resposta funcional orquestrada, produzida pelas diferentes ações de um único mediador, porém existem muito mais exemplos em que os efeitos múltiplos parecem ser exatamente isso — efeitos múltiplos.

Até o momento, a gama de informações novas em relação aos neuropeptídeos desde a década de 1970 levou a poucas generalizações úteis acerca do seu papel funcional e, surpreendentemente, a poucos fármacos novos — com a exceção de fármacos anti-hipertensivos que agem no sistema renina-angiotensina (Cap. 22), a maioria dos quais são peptidomiméticos. Seja qual for a razão, a farmacologia dos peptídeos provou ser, de certa forma, um cemitério para projetos de descoberta de fármacos novos. Por exemplo, tinha-se como certo que antagonistas da substância P fossem efetivamente fármacos analgésicos, com base em abundantes dados de estudos em animais, mas eles mostraram não possuir qualquer atividade analgésica em seres humanos, embora um fármaco desse grupo, o **aprepitanto**, tenha mostrado atividade na prevenção dos vômitos causados pela quimioterapia citotóxica baseada em cisplatina (Cap. 55). Eles também demonstraram propriedades ansiolíticas inesperadas.

BIOSSÍNTESE E REGULAÇÃO DOS PEPTÍDEOS

A estrutura peptídica está, é claro, diretamente codificada no genoma, o que não ocorre, por exemplo, com a estrutura da acetilcolina, de modo que a fabricação intracelular dos peptídeos é mais simples. A síntese de peptídeos (Fig. 19.3) inicia-se com a produção de uma proteína precursora na qual a sequência peptídica está inserida, juntamente com enzimas proteolíticas específicas que extraem o peptídeo ativo, um processo mais de escultura do que de síntese. A proteína precursora é acondicionada dentro de vesículas no momento da síntese e o peptídeo ativo é formado *in situ*, pronto para liberação (Fig. 19.2). Assim, não existe a necessidade de vias biossintéticas especializadas, ou de mecanismos de captação ou captura, que são importantes na síntese e liberação de mediadores não peptídicos.

PRECURSORES PEPTÍDICOS

A proteína precursora, ou *pré-pró-hormônio*, geralmente de 100 a 250 resíduos de comprimento, consiste em uma sequência de sinal N-terminal (peptídeo), seguida por um trecho variável de função desconhecida e uma região portadora do peptídeo, na qual podem estar contidas várias cópias de fragmen-

Estrutura e função dos mediadores peptídicos



- O tamanho é variável, de três a algumas centenas de resíduos de aminoácidos. Convencionalmente, as moléculas com menos de 50 resíduos são denominadas peptídeos, e as moléculas maiores, denominadas proteínas.
- Os mediadores neurais e endócrinos variam de 3 a mais de 200 resíduos de tamanho. As citocinas, as quimiocinas e os fatores de crescimento geralmente possuem mais que 100 resíduos.
- A maior parte dos mediadores peptídicos conhecidos origina-se no sistema nervoso central e em órgãos endócrinos. No entanto, alguns são encontrados no plasma e muitos podem ocorrer em outros locais (p. ex., endotélio vascular, coração, células do sistema imunológico). O mesmo peptídeo pode ocorrer em vários locais e desempenhar diferentes funções.
- Os peptídeos pequenos e as quimiocinas atuam principalmente, em receptores acoplados à proteína G e agem por intermédio dos mesmos sistemas de segundos mensageiros utilizados também por outros mediadores. As citocinas e os fatores de crescimento geralmente agem através de receptores de membrana ligados à tirosina quinase.
- Os peptídeos frequentemente atuam no sistema nervoso como cotransmissores junto a outros peptídeos ou junto a transmissores não peptídicos.
- O número de mediadores peptídicos conhecidos atualmente ultrapassa enormemente o de mediadores não peptídicos.

tos peptídicos ativos. Muitas vezes, vários peptídeos diferentes são encontrados em um único precursor, mas algumas vezes existe apenas um peptídeo em múltiplas cópias. Um exemplo extremo ocorre no invertebrado *Aplysia*, no qual o precursor contém 28 cópias do mesmo peptídeo curto. O peptídeo de sinal, que é fortemente hidrofóbico, facilita a inserção da proteína no retículo endoplasmático e é, então, clivado em um estágio inicial, formando o *pró-hormônio*.

Os peptídeos ativos são geralmente demarcados dentro da sequência do *pró-hormônio* por pares de aminoácidos básicos (Lis-Lis ou Lis-Arg), que são pontos de clivagem para as proteases tripsina-símbles que liberam os peptídeos. Esta clivagem *endoproteolítica* geralmente ocorre no aparelho de Golgi ou em vesículas secretoras. As enzimas responsáveis são conhecidas como *convertases de pró-hormônios*, das quais dois subtipos (PC1 e PC2) foram estudados em detalhes (Cullinan *et al.*, 1991). O exame minucioso da sequência do *pró-hormônio* frequentemente revela prováveis pontos de clivagem que demarcam peptídeos desconhecidos. Em alguns casos (p. ex., CGRP; ver adiante), novos mediadores peptídicos foram descobertos desta forma, mas existem muitos exemplos nos quais a função ainda não foi determinada. Ainda é um mistério se estes peptídeos estão, como estranhos em um funeral, esperando para declarar seus propósitos ou se são meramente relíquias sem função. Existem também longos trechos da sequência do *pró-hormônio*, situados entre os fragmentos peptídicos ativos, com função desconhecida.

A abundância de RNAm que codifica distintos pré-pró-hormônios, que refletem o nível da expressão gênica, é muito sensível às condições fisiológicas, e este tipo de controle de transcrição é um dos principais mecanismos pelos quais a expressão e a liberação de peptídeos são reguladas a médio e longo prazos. A inflamação, por exemplo, aumenta a expressão, e consequentemente a liberação, de várias citocinas pelas células imunológicas (Cap. 16). Os neurônios sensitivos respondem à inflamação peri-

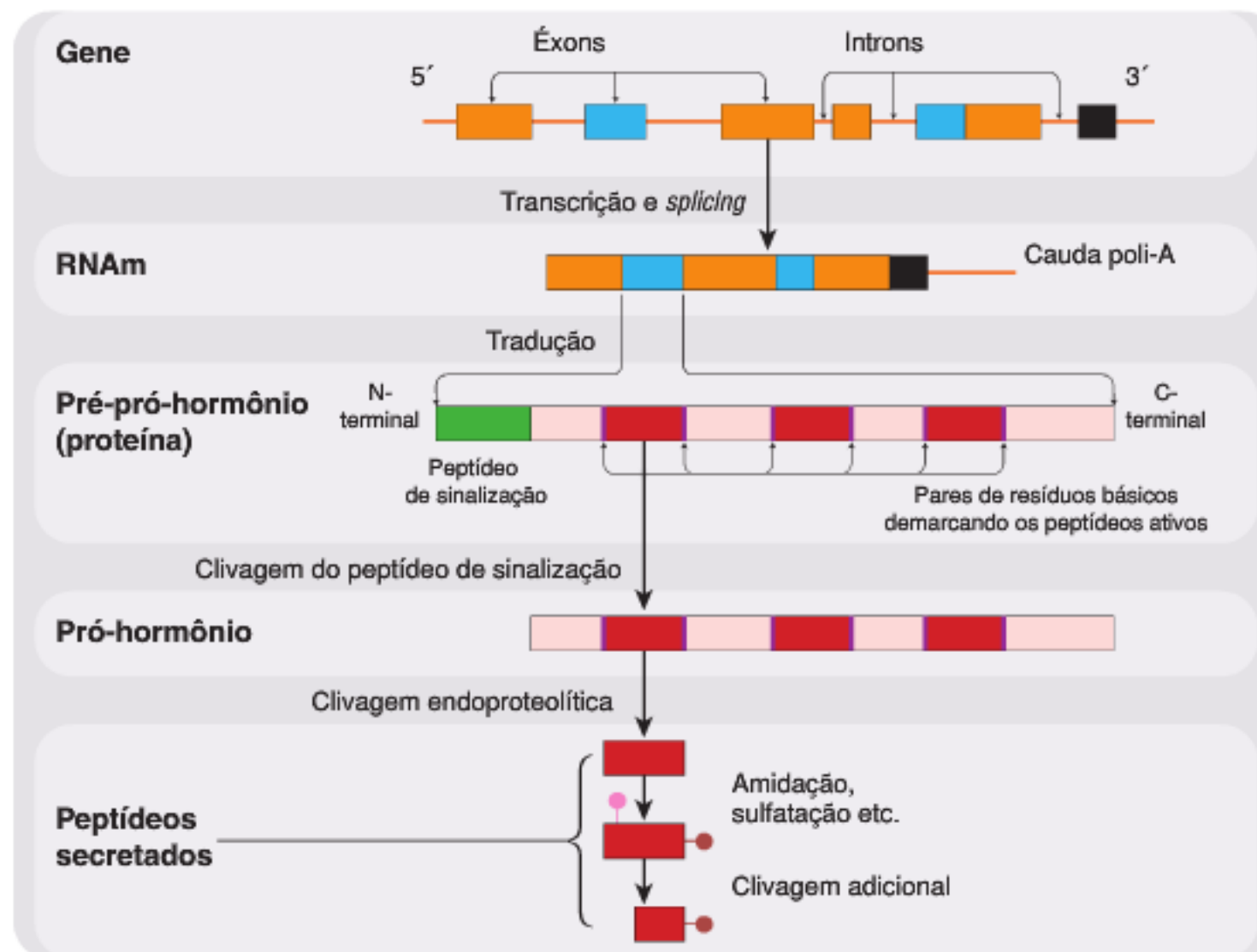


Fig. 19.3 Síntese de um mediador peptídico. As regiões de codificação do gene (éxons) são transcritas e processadas (por *splicing*), dando origem ao RNAm, cujos segmentos (em azul) são traduzidos para produzir os pré-pró-hormônios. A clivagem do peptídeo de sinalização N-terminal produz o pró-hormônio, a partir do qual as endopeptidases extraem fragmentos peptídicos. Estes fragmentos podem ser já ativos ou podem sofrer processamento pós-tradução adicional (amidação etc.).

férica com aumento da expressão de taquicinas, o que é importante na gênese da dor inflamatória (Cap. 41).

DIVERSIDADE DENTRO DAS FAMÍLIAS DE PEPTÍDEOS

▼ Os peptídeos costumam ocorrer formando famílias com sequências e ações semelhantes ou relacionadas. Os peptídeos opioides (Cap. 41) são um bom exemplo da representação de uma dessas famílias no nível genômico. Os *peptídeos opioides*, definidos como peptídeos com efeitos farmacológicos opioide-símiles, são codificados por três genes distintos cujos produtos são, respectivamente, a *pré-pró-opiomelanocortina* (POMC), a *pré-pró-encefalina* e a *pré-pró-dinorfina*. Cada um destes precursores contém as sequências de uma série de peptídeos opioides (Fig. 19.4). Hughes e Kosterlitz, que descobriram as encefalinas em 1975, observaram que a sequência da *met-encefalina* está contida dentro de um hormônio hipofisário, a β -lipotrofina. Na mesma época, três outros peptídeos com ações semelhantes à morfina foram descobertos, α , β e γ -*endorfina*, que também estão contidos dentro da molécula de β -lipotrofina. Descobriu-se, então, que as encefalinas na realidade originam-se a partir de outros produtos gênicos, a *pró-encefalina* e a *pró-dinorfina*, e a POMC em si serve como fonte do *hormônio adrenocorticotrófico* (ACTH), de *hormônios melanócito-estimulantes* (MSH) e de β -*endorfina*, mas não de encefalinas.

A expressão das proteínas precursoras varia enormemente em diferentes tecidos e áreas do cérebro. Por exemplo, a POMC e seus produtos peptídicos são encontrados principalmente na hipófise e no hipotálamo, enquanto a *endorfina*, a *met-encefalina*, a *leu-encefalina* e a *dinorfina* são distribuídas mais amplamente. Na medula espinal, a *dinorfina* ocorre principalmente em interneurônios, enquanto as encefalinas são encontradas principalmente nas longas vias descendentes que se dirigem do mesencéfalo para o corno dorsal. Os peptídeos opioides são também produzidos por muitas células não neuronais, incluindo glândulas endócrinas e exócrinas e células do sistema imunológico, bem como em áreas do cérebro distintas daquelas envolvidas em nocicepção, e corres-

pondentemente desempenham função regulatória em muitos sistemas fisiológicos diferentes, o que é atestado pelas complexas propriedades farmacológicas dos fármacos opioides.

A diversidade dos membros de uma família de peptídeos pode também ter origem em *splicing gênico* ou durante o *processamento pós-tradução* do pró-hormônio.

Splicing gênico como fonte de diversidade de peptídeos

▼ Os genes contêm regiões codificadoras (éxons) intercaladas com regiões não codificadoras (introns), e quando o gene é transcrito, o RNA (*RNA nuclear heterólogo* – hnRNA) é processada (*spliced*) para remover os introns e alguns dos éxons, formando o RNAm final que é traduzido. O controle do processo de *splicing* permite uma medida de controle celular sobre os peptídeos que são produzidos. Bons exemplos disso são a calcitonina/CGRP e substância P/neurocinina A.

O gene da calcitonina codifica a própria calcitonina (Cap. 35) e também um peptídeo completamente distinto, o CGRP. O *splicing* alternativo permite que células produzam ou *pró-calcitonina* (expressa nas células da tireoide) ou *pró-CGRP* (expresso em muitos neurônios) a partir do mesmo gene. A substância P e a neurocinina A são duas taquicinas estreitamente relacionadas pertencentes à mesma família e são codificadas pelo mesmo gene. O *splicing* alternativo dá origem a duas proteínas precursoras; uma delas inclui ambos os peptídeos, e a outra inclui somente a substância P. A proporção das duas varia amplamente entre os tecidos que, correspondentemente, produzem um ou ambos os peptídeos. Ainda não se conhece com precisão o controle dos processos de *splicing*.

Modificações pós-tradução como fonte de diversidade de peptídeos

▼ Muitos peptídeos, como as taquicinas e os peptídeos relacionados ao ACTH (Cap. 32), devem sofrer amidação enzimática na extremidade C-terminal para adquirir sua atividade biológica

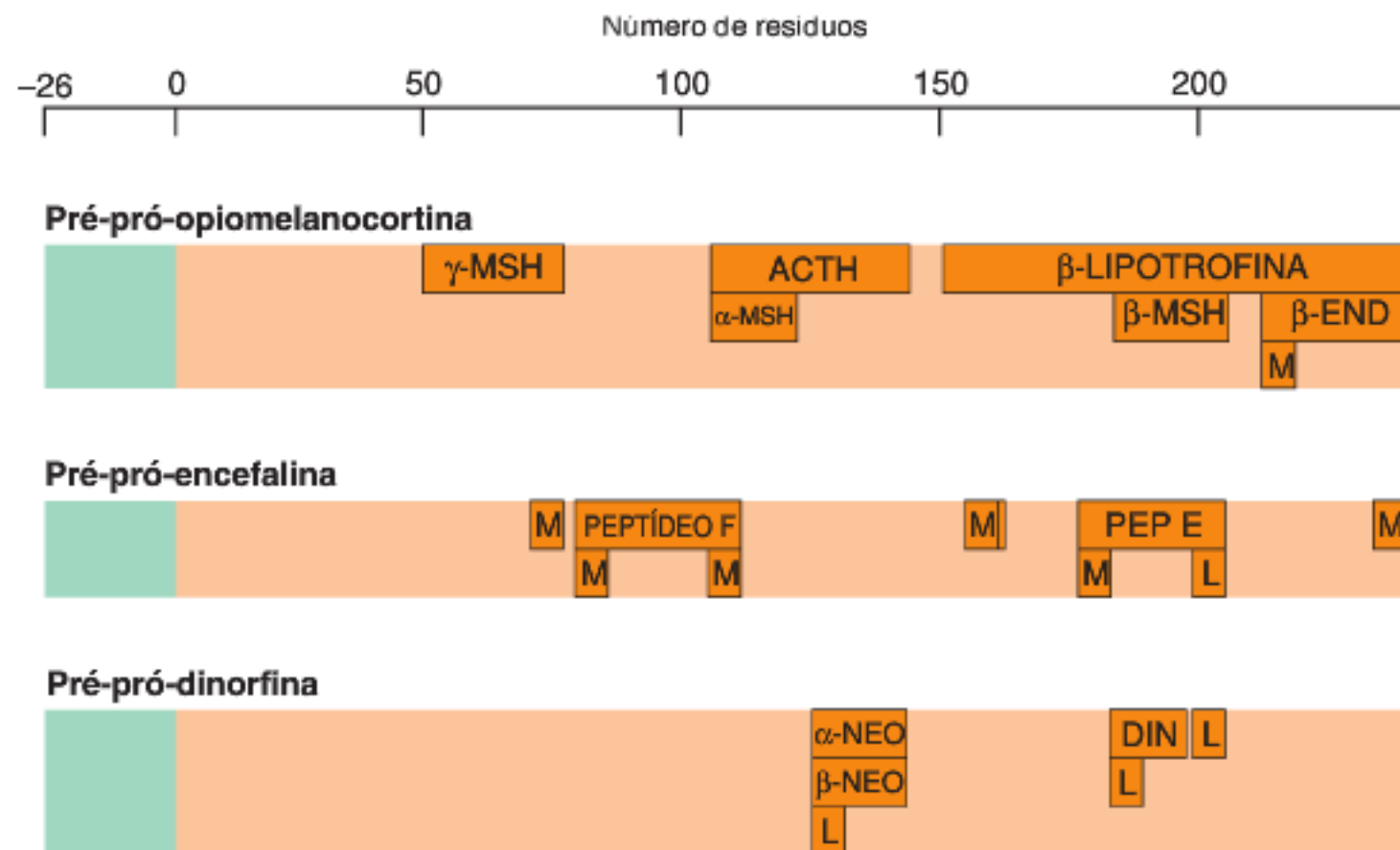


Fig. 19.4 Precursores opioides. Estruturas das três proteínas precursoras de opioides, mostrando a localização do opioide e de outros peptídeos inseridos na sequência. Estes peptídeos estão ligados por pares de aminoácidos básicos, que formam pontos de ataque para a clivagem enzimática. A sequência do peptídeo de sinalização é mostrada em verde. β-END, β-endorfina; ACTH, hormônio adrenocorticotrófico; DIN, dinorfina; L, leucina-encefalina; M, metionina-encefalina; MSH, hormônio melanócito-estimulante; NEO, neoendorfina.

plena. Os tecidos também podem gerar peptídeos de tamanho variável a partir da mesma sequência primária pela ação de peptidases específicas que clivam a cadeia em diferentes pontos. Por exemplo, a pró-colecistocinina (pró-CCK) contém as sequências de pelo menos cinco peptídeos CCK-símbles, com tamanhos variando de 4 a 58 resíduos de aminoácidos, todos com a mesma sequência C-terminal. A própria CCK (33 resíduos) é o principal peptídeo produzido no intestino, enquanto o cérebro produz, principalmente, CCK-8. De forma semelhante, o precursor opioide pré-dinorfina origina vários peptídeos com uma sequência terminal comum, cujas proporções variam em diferentes tecidos e em diferentes neurônios no cérebro. Em alguns casos (p. ex., o mediador inflamatório bradicinina; Cap. 17), a clivagem peptídica, que ocorre após a liberação, gera um novo peptídeo ativo (des-Arg⁹-bradicinina), que age em um receptor distinto, e ambos os peptídeos contribuem diferentemente para a resposta inflamatória.

Em alguns casos podem ser produzidos peptídeos cíclicos. Isso geralmente é observado em plantas e tecidos de fungos, e alguns desses produtos são farmacologicamente importantes (p. ex., ciclosporina; Cap. 26).

TRÂNSITO E SECREÇÃO DE PEPTÍDEOS

Os mecanismos básicos pelos quais os peptídeos são sintetizados, acondicionados em vesículas, processados e secretados estão resumidos na Figura 19.2 (ver revisão de Perone *et al.*, 1997). Existem duas vias secretoras, uma para a secreção constitutiva e outra para a secreção regulada. As proteínas secretadas constitutivamente (p. ex., proteínas plasmáticas, alguns fatores da coagulação) não são armazenadas em quantidades apreciáveis, e a secreção está acoplada à síntese. A secreção regulada, assim como com muitos hormônios e transmissores, é controlada principalmente pelo Ca²⁺ intracelular (Cap. 4), e os peptídeos prontos para liberação são armazenados em vesículas citoplasmáticas. Interações proteína-proteína específicas parecem ser responsáveis pela distribuição das diferentes proteínas nas diferentes vesículas, assim como pela sua liberação seletiva. A identificação das proteínas “de trânsito” específicas envolvidas em determinadas vias secretórias pode revelar novos alvos farmacológicos para o controle seletivo da secreção, mas a perspectiva ainda não está clara e a farmacologia convencional baseada em receptores será a base para o desenvolvimento a curto prazo da terapêutica.

Biossíntese e liberação de peptídeos



- O pré-pró-hormônio geneticamente codificado é uma proteína grande que contém uma sequência de sinalização (envolvida na transferência da proteína através da membrana) e o pró-hormônio, que contém inseridas as sequências de um ou mais peptídeos ativos.
- Os peptídeos ativos são produzidos intracelularmente pela clivagem enzimática seletiva direcionada para pares de resíduos Arg ou Lis adjacentes. Na maioria dos casos, os peptídeos ativos são armazenados (frequentemente em vesículas) em forma pronta para liberação.
- Um único gene precursor pode dar origem a vários peptídeos, ou pela união (*splicing*) seletiva do RNA antes da tradução, ou por clivagem seletiva do pró-hormônio, ou por modificação pós-tradução.
- Os peptídeos e proteínas estão localizados em vesículas intracelulares, que brotam do retículo endoplasmático e do aparelho de Golgi.
- Após seleção e processamento pós-tradução dos produtos peptídicos, as vesículas diferenciam-se em vesículas secretoras, que liberam seu conteúdo por exocitose.
- Na liberação constitutiva (p. ex., proteínas plasmáticas, fatores de coagulação), as vesículas secretoras são esvaziadas assim que formadas, e a secreção é contínua. Na liberação regulada (neuropeptídeos e peptídeos endócrinos), a exocitose é controlada pelo Ca²⁺, tal como a liberação dos transmissores convencionais.
- Existem muitos exemplos de peptídeos estreitamente relacionados, que são presumivelmente produzidos pela evolução divergente de um gene único, com localizações e funções fisiológicas diferentes.

ANTAGONISTAS DE PEPTÍDEOS

Embora estejam disponíveis antagonistas seletivos para a grande maioria dos receptores não peptídicos, somente alguns poucos antagonistas de peptídeos estão em uso clínico até o momento, embora seu potencial terapêutico seja considerável (Betancur *et al.*, 1997). Excelentes antagonistas por vezes surgem por substituição de aminoácidos não naturais, tais como os D-aminoácidos, na sequência de peptídeos endógenos. Esta estratégia foi bem sucedida no caso da substância P, da angiotensina e da bradicinina. No entanto, por motivos discutidos mais adiante, tais antagonistas são de pouco uso terapêutico, de modo que o esforço foi canalizado para a descoberta de não peptídeos que se ligassem aos receptores de peptídeos. Em alguns poucos casos foram produzidos “peptídeos” pela modificação da estrutura central peptídica, restando, na medida do possível, a disposição dos grupos de cadeias laterais responsáveis pela ligação ao receptor. Tais compostos foram desenvolvidos como antagonistas para alguns receptores de peptídeos (p. ex., CCK e neuropeptídeo Y). Em outros casos, o rastreamento aleatório de grandes bibliotecas de compostos teve êxito onde abordagens racionais falharam, resultando em antagonistas altamente potentes e seletivos, dos quais alguns estão em uso ou em fase de desenvolvimento como agentes terapêuticos. Os antagonistas de receptores peptídicos mais importantes em uso clínico, todos eles não peptídeos, incluem:

- **naloxona, naltrexona** (receptores opioides μ): utilizadas como antagonistas dos efeitos dos opioides (Cap. 41)
- **losartana, valsartana** etc. (receptores AT_1 da angiotensina): utilizados como fármacos anti-hipertensivos (Cap. 22)
- **bosentana** (receptores ET_1/ET_2 de endotelinas): utilizada no tratamento da hipertensão pulmonar (Cap. 22).

Foram descobertos antagonistas para muitos outros peptídeos, entre os quais bradicinina, substância P, CGRP, fator liberador de corticotrofina, neuropeptídeo Y, neurotensina, ocitocina, hormônio antidiurético e somatostatina, mas, salvo algumas notáveis exceções (p. ex., **atosibana**, antagonista da ocitocina: ver Cap. 34, e o antagonista da substância P, **aprepitanto**: ver Cap. 55), ainda não foram desenvolvidos para uso clínico. Mais detalhes podem ser encontrados em Alexander *et al.* (2006) e na revisão de Betancur *et al.* (1997).

▼ Poucos, se é que houve algum, *agonistas* de receptores peptídicos foram descobertos por rastreamento aleatório, sendo os compostos semelhantes à morfina provavelmente o exemplo clínico mais importante de agonistas não peptídicos para tais receptores. Está se tornando cada vez mais claro, no entanto, que alguns receptores de peptídeos são “promíscuos”, uma vez que eles podem ligar-se a ambos os ligantes, tanto aos peptídicos como aos não peptídicos. Um exemplo recente é a família de receptor formil peptídico (FPR, do inglês, *formyl peptide receptors*) do tipo receptores acoplados à proteína G. Há um membro da família (FPRL1/ALX) que reconhece uma grande variedade de espécies moleculares, incluindo o tripeptídeo bacteriano fMLP, algumas proteínas *anti-inflamatórias* endógenas e peptídeos incluindo a anexina A1, assim como o anti-inflamatório lipídico lipoxina A_4 (Cap. 16). O acoplamento desses ligantes provavelmente ocorre em diferentes domínios dos receptores, mas em uma reviravolta adicional, esse receptor pode também reconhecer substâncias *pró-inflamatórias* como o amiloide A sérico e transduzir corretamente o sinal apropriado para a célula (Ye *et al.*, 2009). Ainda não se elucidou completamente o mecanismo deste fenômeno e a razão pela qual compostos não peptídicos são quimicamente reconhecidos pelos receptores peptídicos, para frustração dos químicos farmacêuticos, que gostariam de ser capazes de criar tais compostos *de novo*. Muitos mediadores peptídicos permanecem sem antagonistas conhecidos, mas intensos esforços estão sendo feitos no sentido de preencher esta lacuna, na expectativa de desenvolver novos agentes terapêuticos.

Não surpreendentemente, provou-se ser mais fácil encontrar compostos sintéticos que bloqueiam receptores para pequenos peptídeos (p. ex., a maioria dos neuropeptídeos), que

possuem somente poucos pontos de fixação, do que para peptídeos grandes e proteínas (p. ex., citocinas e fatores de crescimento), que podem interagir com o receptor em muitos pontos. Estes receptores não são tão facilmente “enganados” por moléculas pequenas, e portanto os esforços para transformá-los em alvos terapêuticos valem-se de estratégias baseadas em proteínas (ver adiante).

PROTEÍNAS E PEPTÍDEOS COMO FÁRMACOS

Muitas proteínas, incluindo hormônios, anticorpos, receptores falsos, citocinas, enzimas e fatores da coagulação, estão registrados para utilização como agentes terapêuticos em condições específicas; eles são administrados, principalmente, por via injetável, mas, ocasionalmente, por outras vias (Tabela 19.1). Muitas das proteínas atualmente em uso terapêutico são proteínas humanas funcionais preparadas por meio da tecnologia recombinante, utilizadas para suplementar a ação de mediadores endógenos. Embora sua preparação requiera tecnologia avançada, tais proteínas são de desenvolvimento relativamente imediato como fármacos, pois raramente causam toxicidade (embora algumas possam ser imunogênicas) e possuem efeito terapêutico mais previsível que os fármacos sintéticos.

Mesmo sendo claramente diferentes dos fármacos convencionais em muitas características, os mesmos princípios de *farmacodinâmica* aplicam-se a proteínas e peptídeos, embora suas propriedades *farmacocinéticas* sejam, em geral, radicalmente diferentes dos seus primos de moléculas pequenas, principalmente devido ao modo como são metabolizados (ver Lin, 2009, para uma boa discussão sobre esse ponto).

As “proteínas planejadas” — variantes geneticamente modificadas de proteínas naturais — para propósitos específicos já são uma realidade (Cap. 59). Exemplos incluem os “anticorpos humanizados” e as proteínas de fusão que consistem em um anticorpo (dirigido, por exemplo, contra um

Peptídeos e proteínas como fármacos



- Apesar do grande número de mediadores peptídicos conhecidos, somente alguns poucos, a maior parte deles análogos de mediadores endógenos, são atualmente úteis como fármacos.
- Na maior parte dos casos, os peptídeos constituem fármacos *sofríveis*, pois:
 - são mal absorvidos quando administrados oralmente
 - possuem curta ação de duração porque são rapidamente degradados *in vivo*
 - não atravessam a barreira hematoencefálica
 - são dispendiosos e difíceis de fabricar.
 - podem ser imunogênicos
- Os antagonistas de peptídeos foram descobertos lentamente, porém muitos estão atualmente disponíveis para propósitos experimentais e em fase de desenvolvimento como agentes terapêuticos.
- Entre os antagonistas de peptídeos importantes utilizados clinicamente estão *naloxona*, *losartana* e *bosentana*.
- Os agentes terapêuticos baseados em proteínas são em número limitado e incluem hormônios (p. ex., *insulina*, *hormônio do crescimento*), fatores de coagulação, citocinas, anticorpos e enzimas. Em muitos casos esses agentes são produzidos com a utilização da tecnologia recombinante.
- Espera-se que “proteínas planejadas” preparadas com essa tecnologia venham a desempenhar um papel terapêutico cada vez maior no futuro.

Tabela 19.1 Fármacos peptídicos e protéicos

Fármaco	Utilização	Via de administração
Peptídeos		
Captopril/enalapril (relacionados a peptídeos)	Hipertensão, insuficiência cardíaca (Cap. 22)	Oral
Hormônio antidiurético, desmopressina e lipressina	Diabetes <i>insipidus</i> (Cap. 30)	Intranasal, injetável
Ocitocina	Indução do parto (Cap. 34)	Injetável
Análogos do hormônio liberador de gonadotrofinas (p. ex., buserelina)	Infertilidade, supressão da ovulação (Cap. 34), tumores de próstata e de mama	Intranasal, injetável
Hormônio adrenocorticotrófico	Diagnóstico de insuficiência suprarrenal (Cap. 32)	Injetável
Hormônio tireoestimulante/hormônio liberador de tireotrofina	Diagnóstico de doenças da tireoide (Cap. 33)	Injetável
Calcitonina	Doença de Paget do osso (Cap. 35)	Intranasal, injetável
Insulina	Diabetes (Cap. 30)	Injetável
Somatostatina, octreotida	Acromegalia, tumores do trato gastrointestinal (Cap. 32)	Intranasal, injetável
Hormônio do crescimento	Nanismo (Cap. 32)	Injetável
Ciclosporina	Imunossupressão (Cap. 26)	Oral
Fragmento F(ab)	Superdosagem de digoxina	Injetável
Proteínas		
Estreptoquinase, ativador do plasminogênio tecidual	Tromboembolismo (Cap. 24)	Injetável
Asparaginase	Quimioterapia antineoplásica (Cap. 55)	Injetável
DNAase	Fibrose cística (Cap. 27)	Inalação
Glicocerebrosidase	Doença de Gaucher	Injetável
Interferonas	Quimioterapia antineoplásica (Caps. 17 e 55), esclerose múltipla (Cap. 39)	Injetável
Eritropoetina, fator estimulante de colônias de granulócitos etc.	Anemia (Cap. 25)	Injetável
Fatores de coagulação	Distúrbios da coagulação (Cap. 24)	Injetável
Anticorpos monoclonais (p. ex., fator de necrose tumoral α)	Doenças inflamatórias (Caps. 6, 26)	Injetável, infusão
Anticorpos, vacinas etc.	Doenças infecciosas	Injetável, oral
Enfuvirtida	Infecção pelo HIV (Cap. 51)	Injetável

antígeno tumoral) ou um peptídeo (p. ex., bombesina ou somatostatina, que se ligam a receptores em células tumorais) ligados a uma toxina (tal como a ricina ou a toxina diftérica) para destruir as células-alvo (Cap. 55). Muitas ideias engenhosas estão sendo exploradas, e alguns visionários preveem o início de uma nova era da terapêutica, à medida que a hegemonia da terapêutica com pequenas moléculas comece a declinar. A este respeito, é desnecessário dizer que os farmacologistas estão um tanto céticos, mas ninguém pode ignorar o potencial da terapêutica baseada na biotecnologia no futuro. Uma discussão mais completa desta atraente área é fornecida no Capítulo 59.

Os peptídeos menores são utilizados em clínica principalmente quando não há alternativas viáveis (p. ex., insulina e suas variantes planejadas, Cap. 30), mas, em geral, os peptídeos não constituem bons fármacos. Há várias razões para isto:

- A maioria deve ser administrada por injeção ou *spray* nasal, pois são mal absorvidos ou metabolizados no intestino. (Uma exceção importante é a **ciclosporina**, discutida no Cap. 26, que contém um número tão grande

de aminoácidos não naturais que nenhuma peptidase tem ação sobre ela.)

- Têm alto custo de fabricação.
- Geralmente possuem meia-vida biológica curta, pois são hidrolisados por peptidases plasmáticas e teciduais, embora haja exceções.
- A passagem pela barreira hematoencefálica é imprevisível.
- Podem ser imunogênicos.

A Tabela 19.1 apresenta uma lista de proteínas e peptídeos terapêuticos importantes.

COMENTÁRIOS FINAIS

A fisiologia e a farmacologia dos peptídeos — em particular dos neuropeptídeos — têm estimulado um formidável esforço de pesquisas desde o início da década de 1980, e o fluxo de dados continua firme. Com mais de uma dúzia de grandes famílias de peptídeos e inúmeros participantes de importância menor, está além dos propósitos deste livro apresentá-los

a todos, individualmente ou em detalhes. Em vez disso, fornecemos informações sobre a farmacologia dos peptídeos onde são de relevância para a fisiologia e farmacologia do tópico considerado. Exemplos são bradicinina (Cap. 17) e anticorpos monoclonais (Caps. 26 e 59) na inflamação; endotelinas e angiotensina na regulação cardiovascular (Cap. 22); taquici-

ninas na asma (Cap. 27); taquicinas e peptídeos opioides na nocicepção (Cap. 41); e a leptina, o neuropeptídeo Y e as orexinas na obesidade (Cap. 31). Úteis apanhados sobre a farmacologia dos peptídeos são encontrados em Sherman *et al.* (1989), Cooper *et al.* (1996), Hökfelt (1991), Hökfelt *et al.* (2000) e Nestler *et al.* (2001).

REFERÊNCIAS E LEITURA ADICIONAL

- Alexander, S.P., Mathie, A., Peters, J.A. (Eds.), 2006. Guide to receptors and channels, 2nd ed. Br. J. Pharmacol. 147 (Suppl. 3), S1-S168. (Resumo abrangente de receptores, inclusive dos receptores para peptídeos, e de compostos que agem sobre eles)
- Banks, W.A., 2006. The CNS as a target for peptides and peptide-based drugs. Expert Opin. Drug. Deliv. 3, 707-712. (A penetração dos fármacos peptídicos no SNC é problemática e esse artigo revisa alguns dos principais problemas)
- Betancur, C., Azzi, M., Rostene, W., 1997. Nonpeptide antagonists of neuropeptide receptors. Trends Pharmacol. Sci. 18, 372-386. (Descreve o sucesso da descoberta de antagonistas não peptídicos – por longo tempo fugidios – e seus possíveis usos terapêuticos)
- Bruckdorfer, T., Marder, O., Albericio, F., 2004. From production of peptides in milligram amounts for research to multi-tons quantities for drugs of the future. Curr. Pharm. Biotechnol. 5, 29-43. (Trata dos consideráveis problemas técnicos da ampliação da síntese de fármacos peptídicos e cita o exemplo da enfurvitida, fármaco anti-AIDS, o primeiro peptídeo a ser produzido em grandes quantidades; trata-se de uma história notável, mesmo se você não for um aficionado da engenharia química)
- Buckel, P., 1996. Recombinant proteins for therapy. Trends Pharmacol. Sci. 17, 450-456. (Um bom registro das proteínas terapêuticas)
- Civelli, O., Nothacker, H.-P., Saito, Y., et al., 2001. Novel neurotransmitters as natural ligands of orphan G-protein-coupled receptors. Trends Neurosci. 24, 230-237. (Descreve como novos mediadores peptídicos foram descobertos por meio do rastreamento de receptores órfãos)
- Cooper, J.R., Bloom, F.E., Roth, R.H., 1996. Biochemical basis of neuropharmacology. Oxford University Press, New York. (Excelente livro-texto)
- Cullinan, W.E., Day, N.C., Schafer, M.K., et al., 1991. Neuroanatomical and functional studies of peptide precursor-processing enzymes. Enzyme 45, 285-300. (Revisão dos mecanismos enzimáticos envolvidos no processamento de neuropeptídeos)
- Hökfelt, T., 1991. Neuropeptides in perspective: the last ten years. Neuron 7, 867-879. (Excelente visão geral realizada por um pioneiro dos neuropeptídeos)
- Hökfelt, T., Broberger, C., Xu, Z.-Q.D., et al., 2000. Neuropeptides – an overview. Neuropharmacology 39, 1337-1356. (Excelente resumo dos desenvolvimentos do milênio)
- Lin, J.H., 2009. Pharmacokinetics of biotech drugs: peptides, proteins and monoclonal antibodies. Curr. Drug. Metab. Epub ahead of print. (Excelente discussão sobre os fatores que regulam a farmacocinética de fármacos proteicos e peptídicos em contraste com os inibidores de pequenas moléculas)
- Lundberg, J.M., 1996. Pharmacology of co-transmission in the autonomic nervous system: integrative aspects on amines, neuropeptides, adenosine triphosphate, amino acids and nitric oxide. Pharmacol. Rev. 48, 114-192.
- Meunier, J.-C., Mollereau, C., Toll, L., et al., 1995. Isolation and structure of the endogenous agonist of opioid receptor-like ORL1 receptor. Nature 377, 532-535. (Descreve a descoberta de um ligante peptídico opioide-símile de um receptor até agora “órfão”)
- Mizejewski, G.J., 2001. Peptides as receptor ligand drugs and their relationship to G-coupled signal transduction. Expert Opin. Investig. Drugs 10, 1063-1073. (Revisão geral útil da terapêutica peptídica, que trata de muitos assuntos, inclusive das vantagens e desvantagens dos peptídeos como fármacos e de seu uso potencial na terapia contra o câncer)
- Nestler, E.J., Hyman, S.E., Malenka, R.C., 2001. Molecular neuropharmacology. McGraw-Hill, New York. (Livro bom e moderno)
- Okuda-Ashitaka, E., Ito, S., 2000. Nocistatin: a novel neuropeptide encoded by the gene for the nociceptin/orphanin FQ precursors. Peptides 21, 1101-1109.
- Perone, M.J., Windeatt, S., Castro, M.G., 1997. Intracellular trafficking of prohormones and proneuropeptides: cell type-specific sorting and targeting. Exp. Physiol. 82, 609-628. (Excelente revisão dos mecanismos por meio dos quais as células conseguem evitar confusão entre seus numerosos neuropeptídeos)
- Sherman, T.G., Akil, H., Watson, S.J., 1989. The molecular biology of neuropeptides. Disc. Neurosci. 6, 1-58. (Revisão geral)
- Siemens, J., Zhou, S., Piskrowski, R., et al., 2006. Spider toxins activate the capsaicin receptor to produce inflammatory pain. Nature 444, 208-212. (Definitivamente não indicado para pessoas com aracnofobia!)
- Yanagisawa, M., Kurihara, H., Kimura, S., et al., 1988. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. Nature 332, 411-415. (A descoberta da endotelina – um feito notável)
- Ye, R.D., Boulay, F., Wang, J.M., et al., 2009. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIII. Nomenclature for the formyl peptide receptor (FPR) family. Pharmacol. Rev. 61, 119-161. (Revisão peso pesado que descreve a biologia dos receptores da família FPR, os quais incluem exemplos de receptores “promíscuos” acoplados a proteína G que podem reconhecer peptídeos, proteínas e lipídios como ligantes)

Óxido nítrico

CONSIDERAÇÕES GERAIS

O óxido nítrico (NO) é um mediador ubíquo que apresenta diversas funções. Ele é gerado a partir da L-arginina pela óxido nítrico sintase (NOS), uma enzima que aparece nas isoformas endotelial, neuronal e induzível. Este capítulo descreve os aspectos gerais do NO, especialmente sua biossíntese, degradação e efeitos. Discutiremos evidências de que ele pode atuar como um mediador circulante, bem como um mediador local, e concluiremos com breves considerações sobre o potencial terapêutico dos fármacos que atuam na via L-arginina/NO.

INTRODUÇÃO

O óxido nítrico é um radical livre gasoso formado na atmosfera durante tempestades com relâmpagos. De modo menos dramático, porém com consequências biológicas de longo alcance, forma-se também através de uma reação catalisada enzimaticamente entre o oxigênio molecular e a L-arginina. A convergência de várias linhas de pesquisa levou ao reconhecimento de que o NO constitui uma molécula sinalizadora chave nos sistemas cardiovascular e nervoso e de que tem função nas defesas do hospedeiro.

Uma função fisiológica do NO foi descoberta na vasculatura, quando se demonstrou que o fator de relaxamento derivado do endotélio descrito por Furchgott & Zawadzki (1980) era o NO (Figs. 20.1 e 20.2). O NO é o ativador endógeno da guanilil ciclase solúvel, que leva à formação de GMP cíclico (GMPc), um importante "segundo mensageiro" (Cap. 3) em muitas células, incluindo nervos, músculo liso, monócitos e plaquetas. O nitrogênio e o oxigênio são vizinhos na tabela periódica, e o NO compartilha várias propriedades com o O₂, em particular uma alta afinidade pelo heme e outros grupos ferro-enxofre. Esta propriedade é importante para a ativação da guanilil ciclase, que contém um grupo heme, e para a inativação do NO pela hemoglobina (ver adiante).

O papel do NO em contextos específicos é descrito em outros capítulos: no endotélio, no Capítulo 22; no sistema nervoso autônomo, no Capítulo 12; como transmissor químico e mediador da excitotoxicidade no sistema nervoso central (SNC), nos Capítulos 36-38; e nas reações inatas derivadas de mediadores da inflamação aguda e na resposta imunológica, no Capítulo 17. Os usos terapêuticos dos nitratos orgânicos e do nitroprussiato (doadores de NO) são descritos nos Capítulos 21 e 22.

BISSÍNTESE DO ÓXIDO NÍTRICO E SEU CONTROLE

As enzimas óxido nítrico sintase (NOS) são fundamentais no controle da biossíntese do NO. Existem três isoformas conhecidas: uma forma induzível (iNOS ou NOS-II; expressa em macrófagos e células de Kupffer, neutrófilos, fibroblastos,

células musculares lisas de vasos e células endoteliais em resposta a estímulos patológicos, tais como microrganismos invasores) e duas formas denominadas *constitutivas*, que estão presentes em condições fisiológicas no endotélio (eNOS ou NOS-III) e em neurônios (nNOS ou NOS-I). A eNOS não é restrita ao endotélio, fazendo-se presente também em miócitos cardíacos, células mesangiais renais, osteoblastos e osteoclastos, epitélio respiratório, e em pequenas quantidades nas plaquetas. As enzimas constitutivas geram pequenas quantidades de NO, enquanto a iNOS produz muito mais por causa da sua alta atividade e por causa da sua abundância, pelo menos em estados patológicos associados à liberação de citocinas.¹

▼ Todas as três isoenzimas da NOS são dímeros. Elas são estrutural e funcionalmente complexas, exibindo semelhanças com as enzimas do citocromo P450 (descritas no Cap. 9), que são muito importantes no metabolismo dos fármacos. Cada isoforma contém ferro protoporfirina IX (heme), flavina adenina-dinucleotídeo (FAD), flavina mononucleotídeo (FMN) e tetra-hidrobiopterina (H₄B) em forma de grupos prostéticos ligados. Elas também ligam a L-arginina, o fosfato de nicotinamida adenina-dinucleotídeo reduzido (NADPH) e cálcio-calmodulina. Estes grupos prostéticos e ligantes controlam a estruturação da enzima para formar o dímero ativo. A cálcio-calmodulina regula a transferência de elétrons dentro da molécula. Tanto a nNOS como a iNOS são enzimas citosólicas solúveis, e a eNOS é acilada dualmente por N-miristoilação e cisteína-palmitoilação; estas modificações pós-translacionais provocam a sua associação a membranas no complexo de Golgi e nas cavéolas, que são microdomínios especializados ricos em colesterol na membrana plasmática, derivados do complexo de Golgi. Nas cavéolas, a eNOS está associada à caveolina, uma proteína de membrana envolvida na transdução de sinais. A associação da eNOS com a caveolina é reversível, e sua dissociação tem a propriedade de ativar a enzima. A lipoproteína de baixa densidade oxidada (oxLDL) desloca a eNOS das cavéolas por ligação aos receptores CD36 das células endoteliais. Isto depleta o colesterol das cavéolas, interferindo na função da eNOS.

O átomo de nitrogênio no NO é derivado do grupo guanidino terminal da L-arginina. As enzimas NOS são funcionalmente "bimodais", no sentido de que combinam as atividades de oxigenase e de redutase associadas a domínios estruturais distintos. O domínio oxigenase contém heme, enquanto o domínio redutase liga-se a cálcio-calmodulina. Em situações patológicas, a enzima pode sofrer uma mudança estrutural que provoca a transferência de elétrons entre os substratos, levando a um "desacoplamento" entre cofatores enzimáticos e produtos, e fazendo com que elétrons sejam transferidos para o oxigênio molecular, o que ocasiona síntese de ânion superóxido (O₂⁻) em vez de NO. Este fato é importante, porque o ânion superóxido é uma espécie reativa do oxigênio e reage com o NO para formar um produto tóxico (ânion peroxinitrito, ver p. 240 adiante).

¹É possível que parte do NO produzido em animais saudáveis em condições basais seja produto da ação da iNOS, a exemplo da forma induzível da ciclo-oxigenase, que é ativa em condições basais (Cap. 17) – é controverso se isto é assim porque há uma fração de iNOS expressa mesmo em ausência de qualquer patologia, ou porque existe "patologia" em mamíferos saudáveis (p. ex., a microflora intestinal) suficiente para induzi-la.

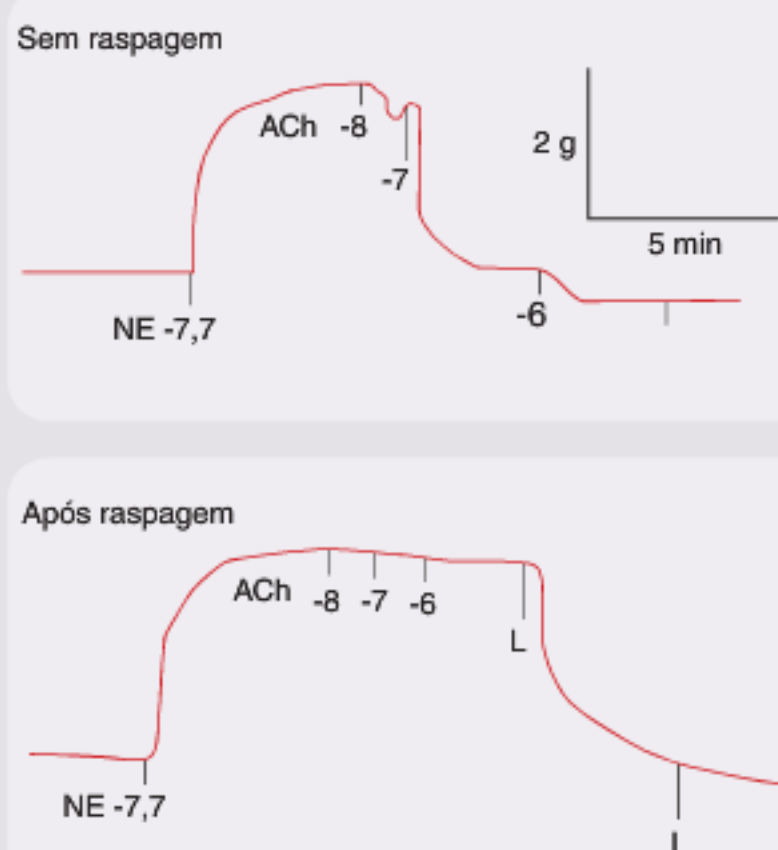


Fig. 20.1 Fator de relaxamento derivado do endotélio.

A acetilcolina (ACh) relaxa um fragmento da aorta de coelho pré-contráida com norepinefrina (NE) desde que o endotélio esteja intacto ("sem raspagem": painel superior), mas não se tiver sido removido por raspagem suave ("após raspagem": painel inferior). Os números são logaritmos das concentrações molares dos fármacos. "L" indica lavagem da preparação. (De Furchgott & Zawadzki, 1980.)

Em geral, a L-arginina está em excesso no citoplasma da célula endotelial, de modo que a taxa de produção de NO é determinada mais pela atividade da enzima do que pela disponibilidade do substrato. Não obstante, doses muito altas de L-arginina podem restaurar a biossíntese do NO endotelial em algumas situações patológicas (p. ex., hipercolesterolemia; ver adiante), nas quais a função endotelial está comprometida. As possíveis explicações para este paradoxo incluem:

- compartimentalização: ou seja, existência de um reservatório distinto de substrato em um compartimento celular acessível à enzima sintase, que pode sofrer depleção a despeito das concentrações citoplasmáticas totais de arginina aparentemente abundantes
- competição com inibidores endógenos da NOS, tais como a dimetil-arginina assimétrica (ADMA, do inglês, *asymmetric dimethylarginine*; ver adiante), que está elevada no plasma de pacientes com hipercolesterolemia
- reestruturação/reativação da enzima na qual a transferência de elétrons tenha sido desacoplada da L-arginina, em consequência de ação de concentrações suprafisiológicas de L-arginina.

A atividade das isoformas constitutivas da NOS é regulada pela cálcio-calmodulina intracelular (Fig. 20.3). O controle é exercido de duas maneiras:

1. Muitos agonistas endotélio-dependentes (p. ex., acetilcolina, bradicinina, substância P) aumentam a concentração citoplasmática de íons cálcio, $[Ca^{2+}]_i$; o consequente aumento na cálcio-calmodulina ativa a eNOS ou a nNOS.

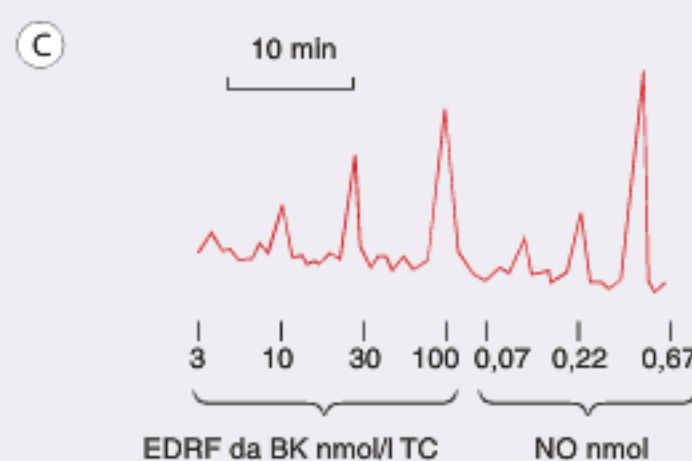
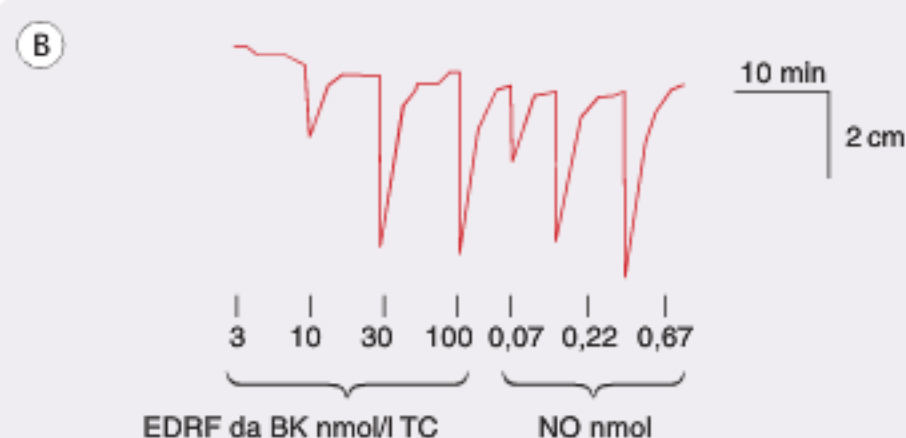
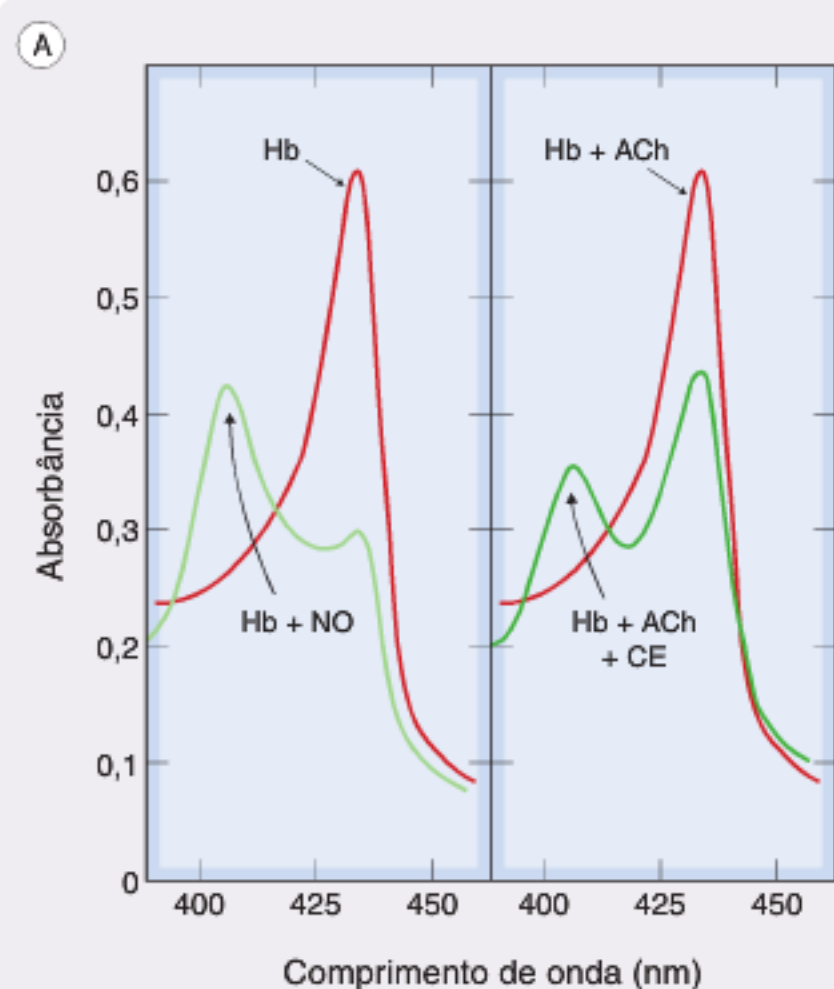


Fig. 20.2 O fator de relaxamento derivado do endotélio (EDRF, do inglês, *endothelium-derived relaxing factor*) está intimamente relacionado ao óxido nítrico (NO). [A] O EDRF liberado pelas células endoteliais (CE) aórticas por ação da acetilcolina (ACh) (painel direito) tem o mesmo efeito que o autêntico NO (painel esquerdo) sobre o espectro de absorção da desoxiemoglobina (Hb). [B] O EDRF é liberado de uma coluna de células endoteliais em cultura pela bradicinina (BK, 3-100 nmol) aplicada através da coluna de células (TC) e relaxa uma tira de bioensaio pré-contráida e sem endotélio, como o faz o NO autêntico (traçado superior). [C] Um ensaio químico do NO baseado em quimioluminescência mostra a presença de concentrações similares de NO no EDRF liberado pela coluna de células, como em soluções equipotentes de NO autêntico. (De: Ignarro et al. 1987 Circ Res 61: 866-879; e Palmer et al. 1987 Nature 327: 524-526.)

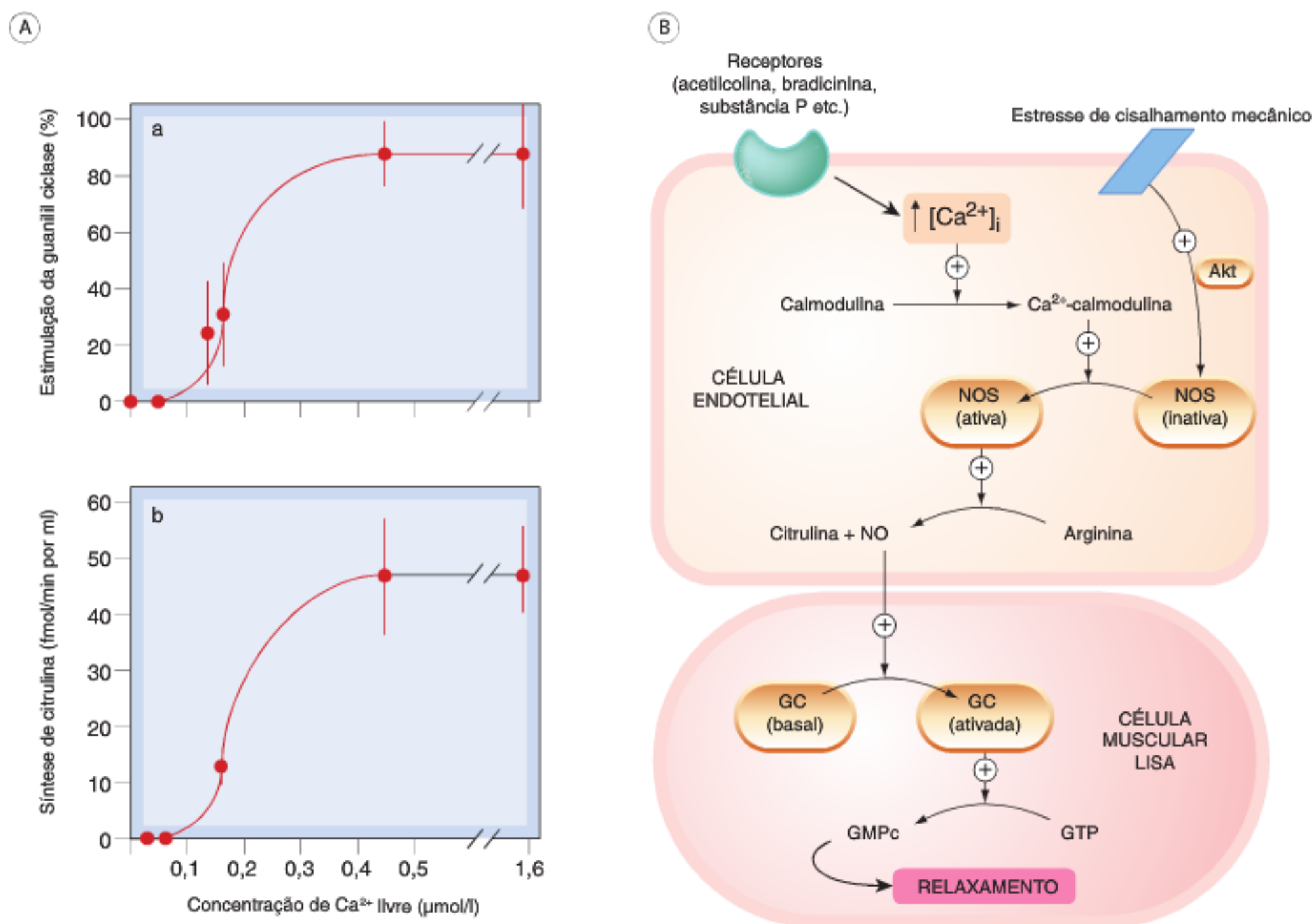


Fig. 20.3 Regulação da óxido nítrico sintase (NOS) constitutiva pela cálcio-calmodulina. [A] Dependência de Ca^{2+} para a síntese de óxido nítrico (NO) e de citrulina a partir da L-arginina pelo citosol sinaptossômico de cérebro de rato. As velocidades de síntese de NO a partir da L-arginina foram determinadas (a) por estimulação da guanil ciclase (GC) ou (b) pela síntese de $[\text{H}]$ -citrulina a partir de L- $[\text{H}]$ -arginina. [B] Regulação da GC no músculo liso pelo NO formado no endotélio adjacente. Akt é uma proteína quinase que fosforila a NOS, tornando-a mais sensível à cálcio-calmodulina. (De: [A] Knowles R G et al. 1989 Proc Natl Acad Sci USA 86: 5159-5162.)

2. A fosforilação de resíduos específicos na eNOS controla sua sensibilidade a cálcio-calmodulina; isto pode alterar a síntese de NO na ausência de qualquer alteração na $[\text{Ca}^{2+}]_i$.

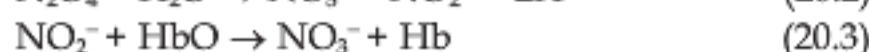
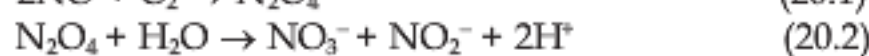
Acredita-se que um importante estímulo fisiológico que regula a síntese endotelial de NO nos vasos de resistência seja o estresse de cisalhamento. Esse estímulo é reconhecido por mecanorreceptores endoteliais e transduzido através de uma serina-treonina proteína quinase denominada Akt. Agonistas que aumentam o AMPc nas células endoteliais (p. ex., agonistas do receptor β_2 -adrenérgico) também aumentam a atividade da eNOS, porém através de fosforilação mediada pela proteína quinase A,² enquanto a proteína quinase C reduz a atividade da eNOS pela fosforilação de resíduos no domínio de ligação da calmodulina, reduzindo assim a ligação desta última. A insulina aumenta a atividade da eNOS através da ativação da tirosina quinase (e também aumenta a expressão da nNOS em camundongos diabéticos).

²Como explicado no Capítulo 4, os agonistas β_2 também agem diretamente nas células da musculatura lisa, causando relaxamento via AMPc.

Em contraste com as isoformas constitutivas da NOS, a atividade da iNOS é independente da $[\text{Ca}^{2+}]_i$, estando ativada completamente mesmo com os baixos níveis da $[\text{Ca}^{2+}]_i$ presentes em condições de repouso. A enzima é induzida por lipopolissacarídeos bacterianos e/ou citocinas sintetizadas em resposta a lipopolissacarídeos, notadamente γ -interferona, cujo efeito antiviral pode ser explicado por esta ação. O fator de necrose tumoral- α e a interleucina-1 isoladamente não induzem a iNOS, mas cada um deles atua de modo sinérgico com a γ -interferona (Cap. 17). A indução da iNOS é inibida por glicocorticoides e por várias citocinas, incluindo o fator de transformação de crescimento- β . Existem importantes diferenças na indutibilidade da iNOS entre as espécies, sendo a enzima menos facilmente induzida em células humanas do que em células de camundongo.

DEGRADAÇÃO E TRANSPORTE DO ÓXIDO NÍTRICO

O óxido nítrico reage com o oxigênio para formar N_2O_4 , que se combina com água para formar uma mistura de ácidos nítrico e nitroso. Os íons nitrito são oxidados a nitrato pela oxiemoglobina. Um resumo dessas reações é o seguinte:



Óxido nítrico: síntese, inativação e transporte



- O óxido nítrico (NO) é sintetizado a partir de L-arginina e O_2 molecular pela óxido nítrico sintase (NOS).
- A NOS existe em três isoformas: induzível (iNOS), e as formas constitutivas endotelial e neuronal (respectivamente eNOS e nNOS). As NOSs são flavoproteínas diméricas que contêm tetra-hidrobiopterina e apresentam homologia com o citocromo P450. As enzimas constitutivas são ativadas pela cálcio-calmodulina. A sensibilidade à cálcio-calmodulina é regulada pela fosforilação de resíduos específicos nas enzimas.
- A iNOS é induzida em macrófagos e outras células pela γ -interferona;
- A nNOS está presente no sistema nervoso central (Caps. 36-38) e em nervos autônomos (Cap. 12).
- Além do endotélio, a eNOS está presente em plaquetas e outras células.
- O NO é inativado pela combinação com o heme da hemoglobina ou por oxidação a nitrito e nitrato, que são eliminados na urina.
- O NO é instável, mas pode reagir reversivelmente com resíduos de cisteína (p. ex., na globina ou na albumina) para formar nitrosotióis estáveis; em consequência, as hemácias podem atuar como um tipo de fonte de NO regulada por O_2 . O NO liberado por esta via escapa da inativação pelo heme ao ser exportado via resíduos cisteína na proteína de troca de ânions presente nas membranas das hemácias.

Baixas concentrações de NO são relativamente estáveis no ar, de modo que pequenas quantidades de NO produzidas no pulmão escapam à degradação e podem ser detectadas no ar exalado. Em contrapartida, o NO reage muito rapidamente mesmo com baixas concentrações de ânion superóxido (O_2^-) para produzir ânion peroxinitrito (ONOO^-), que é responsável por alguns de seus efeitos tóxicos. O heme possui uma afinidade pelo NO mais de 10.000 vezes maior do que pelo oxigênio. Na ausência de oxigênio, a ligação do NO ao heme é relativamente estável, mas na presença de oxigênio o NO é convertido em nitrato e o ferro hêmico é oxidado a metemoglobina.

O NO derivado do endotélio atua localmente sobre a musculatura lisa vascular subjacente ou sobre os monócitos ou plaquetas aderentes. Uma proposta atraente, mas ainda controversa, é que o NO também possa atuar a distância na circulação de mamíferos através de interações reversíveis com a hemoglobina.³

³Seu potencial para agir a distância em outros domínios do reino animal é claramente demonstrado pelo *Rhodnius prolixus*, um inseto hematófago que produz um vasodilatador/inibidor plaquetário salivar com propriedades de um nitrovasodilatador. Esse produto consiste em uma mistura de hemoproteínas nitrosiladas, que se ligam ao NO nas glândulas salivares do inseto, liberando-o nos tecidos de sua presa. A consequente vasodilatação e a inibição da ativação plaquetária provavelmente facilitam para o inseto a extração do alimento em forma líquida.

Diferentemente desta reação de inativação entre o NO e o heme, em condições fisiológicas um resíduo cisteína específico na globina combina-se reversivelmente com o NO. Propõe-se que a hemoglobina S-nitrosilada resultante atue como um carregador de NO circulante, sensível ao oxigênio. A albumina também pode ser reversivelmente nitrosilada e pode funcionar de maneira semelhante, assim como o íon nitrito inorgânico — de fato, alimentos ricos em nitratos inorgânicos (reduzido a nitritos *in vivo* por microrganismos anaeróbios orais) apresentam potencial para prevenção de doença vascular; ver a seguir. Aos leitores que desejam mais detalhes sobre a atuação do NO a distância na circulação de mamíferos, recomendam-se as revisões de Singel & Stamler (2005) e, para uma visão cética, de Schechter & Gladwyn (2003).

EFEITOS DO ÓXIDO NÍTRICO

O óxido nítrico reage com diversos metais, tióis e espécies de oxigênio e, desse modo, modifica proteínas, DNA e lipídeos. Um dos efeitos bioquímicos mais importantes (Cap. 3) é a ativação da guanilil ciclase solúvel, um heterodímero que ocorre no tecido vascular e nervoso como duas isoenzimas distintas. A guanilil ciclase sintetiza o segundo mensageiro GMPc. O NO ativa a enzima por combinação com seu grupo heme, e muitos efeitos fisiológicos de baixas concentrações de NO são mediados pelo GMPc. Estes efeitos são bloqueados por inibidores da guanilil ciclase (p. ex., 1H-[1,2,4]-oxadiazol-[4,3- α]-quinoxalin-1-ona, mais bem conhecido como "ODQ"), que são úteis como ferramentas de estudo. O NO ativa de modo extremamente rápido a guanilil ciclase solúvel em células intactas (neurônios e plaquetas), e a ativação é seguida por dessensibilização a um nível estacionário. Esta ação contrasta com seu efeito na enzima isolada, que é mais lento porém mais sustentado. A guanilil ciclase contém um outro sítio regulatório, que é NO independente. Este é ativado por uma série de fármacos experimentais.

Os efeitos do GMPc são finalizados pelas enzimas fosfodiesterases. A **sildenafil** e a **tadalafila** são inibidores da fosfodiesterase tipo V que são usados no tratamento da disfunção erétil, porque potencializam as ações do NO no corpo cavernoso do pênis por este mecanismo (Cap. 34). O NO também se combina com grupos heme em outras importantes proteínas biológicas, a saber, citocromo c oxidase, onde compete com o oxigênio, contribuindo para o controle da respiração celular (Erusalimsky & Moncada, 2007). Os efeitos citotóxicos e/ou citoprotetores de concentrações mais altas de NO relacionam-se com sua química como radical livre (Cap. 37). Alguns efeitos fisiológicos e patológicos do NO são mostrados na Tabela 20.1.

ASPECTOS BIOQUÍMICOS E CELULARES

Os efeitos farmacológicos do NO podem ser estudados com o uso do gás NO dissolvido em solução salina desoxigenada. Mais convenientemente, porém de modo menos direto, vários doadores de NO, tais como o **nitroprussiato**, a **S-nitrosoacetilpenicilamina** (SNAP) ou a **S-nitrosoglutationa** (SNOG), têm sido usados como substitutos. Essas estratégias têm suas armadilhas; assim, por exemplo, o ácido ascórbico potencializa a SNAP, mas inibe as respostas ao autêntico NO.⁴

O óxido nítrico pode ativar a guanilil ciclase nas mesmas células que o produzem, dando origem a efeitos autócrinos, como, por exemplo, sobre a função de barreira do endotélio. O NO também se difunde a partir de seu local de síntese e ativa a guanilil ciclase em células vizinhas. O consequente

⁴O ácido ascórbico libera o NO da SNAP, mas acelera a degradação do NO em solução, o que poderia explicar essa divergência.

Tabela 20.1 Funções propostas para o óxido nítrico endógeno

Sistema	Papel fisiológico	Papel patológico	
		Produção excessiva	Produção ou ação inadequadas
Cardiovascular			
Endotélio/musculatura lisa vascular	Controle da pressão arterial e do fluxo sanguíneo regional	Hipotensão (choque séptico)	Aterogênese, trombose (p. ex., em hipercolesterolemia, diabetes melito)
Plaquetas	Limitação da adesão/agregação	—	—
Defesa do hospedeiro			
Macrófagos, neutrófilos, leucócitos	Defesa contra vírus, bactérias, fungos, protozoários, parasitas	—	—
Sistema nervoso			
Central	Neurotransmissão, potenciação em longo prazo, plasticidade (memória, apetite, nocicepção)	Excitotoxicidade (Cap. 39) (p. ex., acidente vascular cerebral isquêmico, doença de Huntington, demência da AIDS)	—
Periférico	Neurotransmissão (p. ex., esvaziamento gástrico, ereção peniana)	—	Estenose pilórica hipertrófica, disfunção erétil

aumento de GMPc afeta a proteína quinase G, as fosfodiesterases de nucleotídeos cíclicos, canais iônicos e possivelmente outras proteínas. Isto inibe a contração da musculatura lisa induzida pelo $[Ca^{2+}]_i$ e a agregação plaquetária que ocorre em resposta a agonistas contráteis ou pró-agregantes. O NO também hiperpolariza a musculatura lisa vascular, em decorrência da ativação dos canais de potássio. O NO inibe a adesão e a migração de monócitos, a adesão e a agregação de plaquetas, e a proliferação da musculatura lisa e de fibroblastos. Esses efeitos celulares provavelmente estão subjacentes à ação antiaterosclerótica do NO (Cap. 23).

Grandes quantidades de NO (liberadas após indução da NOS ou da excessiva estimulação de receptores NMDA no cérebro) causam efeitos citotóxicos (diretamente ou através de ânions peroxinitrito). Estes efeitos contribuem para a defesa do hospedeiro, mas também para a destruição neuronal que ocorre por ocasião de estimulação excessiva dos receptores NMDA pelo glutamato (Caps. 37 e 39). Paradoxalmente, o NO é também citoprotetor em certas circunstâncias (Cap. 39).

EFEITOS VASCULARES (CAP. 22)

A via L-arginina/NO é tonicamente ativa nos vasos de resistência, reduzindo a resistência vascular periférica e, portanto, a pressão arterial sistêmica. Os camundongos mutantes que não apresentam o gene que codifica a eNOS são hipertensos, um fato consistente com uma função da biossíntese de NO no controle fisiológico da pressão arterial. Além disso, o NO proveniente da atividade nNOS foi recém-implicado no controle do tônus vascular basal de resistência no antebraço humano e em leitos vasculares da musculatura cardíaca (Seddon *et al.*, 2008, 2009). O aumento da produção de NO pode contribuir para a vasodilatação generalizada que ocorre durante a gravidez.

EFEITOS NEURONAIS (CAP. 12)

Em muitos tecidos, o óxido nítrico é um neurotransmissor não noradrenérgico, não colinérgico (NANC) (Cap. 12), e é importante nas vias aéreas superiores, no trato gastrointestinal e no controle da ereção peniana (Caps. 27, 29 e 34). Ele

está implicado no controle do desenvolvimento neuronal e da plasticidade sináptica no SNC (Caps. 36 e 38). Camundongos portadores de uma mutação que afeta o gene que codifica a nNOS apresentam distensão grosseira do estômago, semelhante à observada na estenose pilórica hipertrófica humana (distúrbio caracterizado por hipertrofia pilórica obstruindo o esvaziamento gástrico, que ocorre em cerca de um a cada 150 lactentes do sexo masculino e é corrigido cirurgicamente). Camundongos nocaute para nNOS são resistentes aos danos causados por ligadura da artéria cerebral média, porém são agressivos e exibem hipersexualidade (características que podem não ser claramente desvantajosas, pelo menos no contexto da seleção natural!).

Ações e efeitos do óxido nítrico



- O óxido nítrico (NO) atua por meio de:
 - combinação com o heme na guanilil ciclase, ativando a enzima, aumentando o GMPc e, em consequência reduzindo a $[Ca^{2+}]_i$
 - combinação com grupos heme em outras proteínas (p. ex., citocromo c oxidase)
 - combinação com o ânion superóxido para produzir o ânion peroxinitrito, citotóxico
 - nitrosilação de proteínas, lipídeos e ácidos nucleicos.
- Os efeitos do NO incluem:
 - vasodilatação, inibição da adesão e agregação de plaquetas e monócitos, inibição da proliferação da musculatura lisa, proteção contra aterosclerose
 - efeitos sinápticos no sistema nervoso central e periférico
 - defesa do hospedeiro e efeitos citotóxicos sobre patógenos
 - citoproteção.

DEFESAS DO HOSPEDEIRO (CAP. 17)

Os efeitos citotóxicos e/ou citostáticos do NO estão envolvidos em mecanismos inespecíficos primitivos de defesa do hospedeiro contra vários patógenos, incluindo vírus, bactérias, fungos, protozoários e parasitas, e contra células tumorais. A importância disso é evidenciada pela suscetibilidade que camundongos deficientes de iNOS apresentam à *Leishmania major* (contra a qual os camundongos selvagens são altamente resistentes). Os mecanismos pelos quais o NO destrói patógenos invasores incluem a nitrosilação de ácidos nucleicos e a combinação com enzimas que contêm heme, incluindo as enzimas mitocondriais envolvidas na respiração celular.

ENFOQUES TERAPÊUTICOS

ÓXIDO NÍTRICO

A inalação de altas concentrações de NO (como as que ocorriam quando cilindros de óxido nítrico, N_2O , para anestesia eram acidentalmente contaminados) causa edema agudo de pulmão e metemoglobinemia, mas concentrações abaixo de 50 ppm (partes por milhão) não são tóxicas. O NO (5-300 ppm) inibe a broncoconstrição (pelo menos em cobaias), mas a principal ação do NO inalado é a vasodilatação pulmonar. O NO inspirado atua preferencialmente sobre os alvéolos ventilados e poderia, portanto, ser terapêuticamente usado na síndrome da angústia respiratória. Esta condição tem alta mortalidade e é causada por diversas agressões (p. ex., infecção). Caracteriza-se por “derivação” (*shunting*) intrapulmonar (i. e., entrada do sangue arterial pulmonar na veia pulmonar sem passar pelos capilares em contato com os alvéolos ventilados), resultando hipoxemia arterial, e por hipertensão arterial pulmonar aguda. O NO inalado dilata os vasos sanguíneos nos alvéolos ventilados (que são expostos ao gás inspirado) e desta maneira reduz a derivação. O NO é usado em unidades de tratamento intensivo para reduzir a hipertensão pulmonar e melhorar a liberação de oxigênio em pacientes com síndrome da angústia respiratória, mas não se sabe se essa manobra melhora a sobrevivência em longo prazo nestes pacientes gravemente doentes. O gás nítrico de etila tem sido investigado em recém-nascidos (que correm muito maior risco de entrar em síndrome da angústia respiratória em virtude da sua imaturidade pulmonar) como uma alternativa potencialmente menos tóxica.

DOADORES/PRECURSORES DE ÓXIDO NÍTRICO

Os nitrovasodilatadores vêm sendo usados terapêuticamente por mais de um século. O modo de ação desses fármacos em comum consiste em serem fontes de NO (Caps. 21 e 22). Existe interesse no potencial de seletividade dos nitrovasodilatadores; por exemplo, o **trinitrato de glicerila** é mais potente na musculatura lisa vascular do que sobre as plaquetas, enquanto a SNOG (ver anteriormente) inibe seletivamente a função plaquetária. Demonstrou-se recentemente que o nitrato da dieta (contido no suco de beterraba) reduz agudamente a pressão arterial em paralelo com um aumento na concentração plasmática de nitrito e melhora da função plaquetária e endotelial. A interrupção da conversão enterossalivar do nitrato em nitrito previne o aumento do nitrito plasmático, bloqueia a queda da pressão arterial e elimina o efeito inibitório sobre a agregação plaquetária (Webb *et al.*, 2008).⁵

⁵Talvez o nitrato da dieta contribua para os efeitos benéficos de uma dieta rica em vegetais, pondo em destaque o potencial de um tratamento “natural” de baixo custo para prevenção de doenças cardiovasculares.

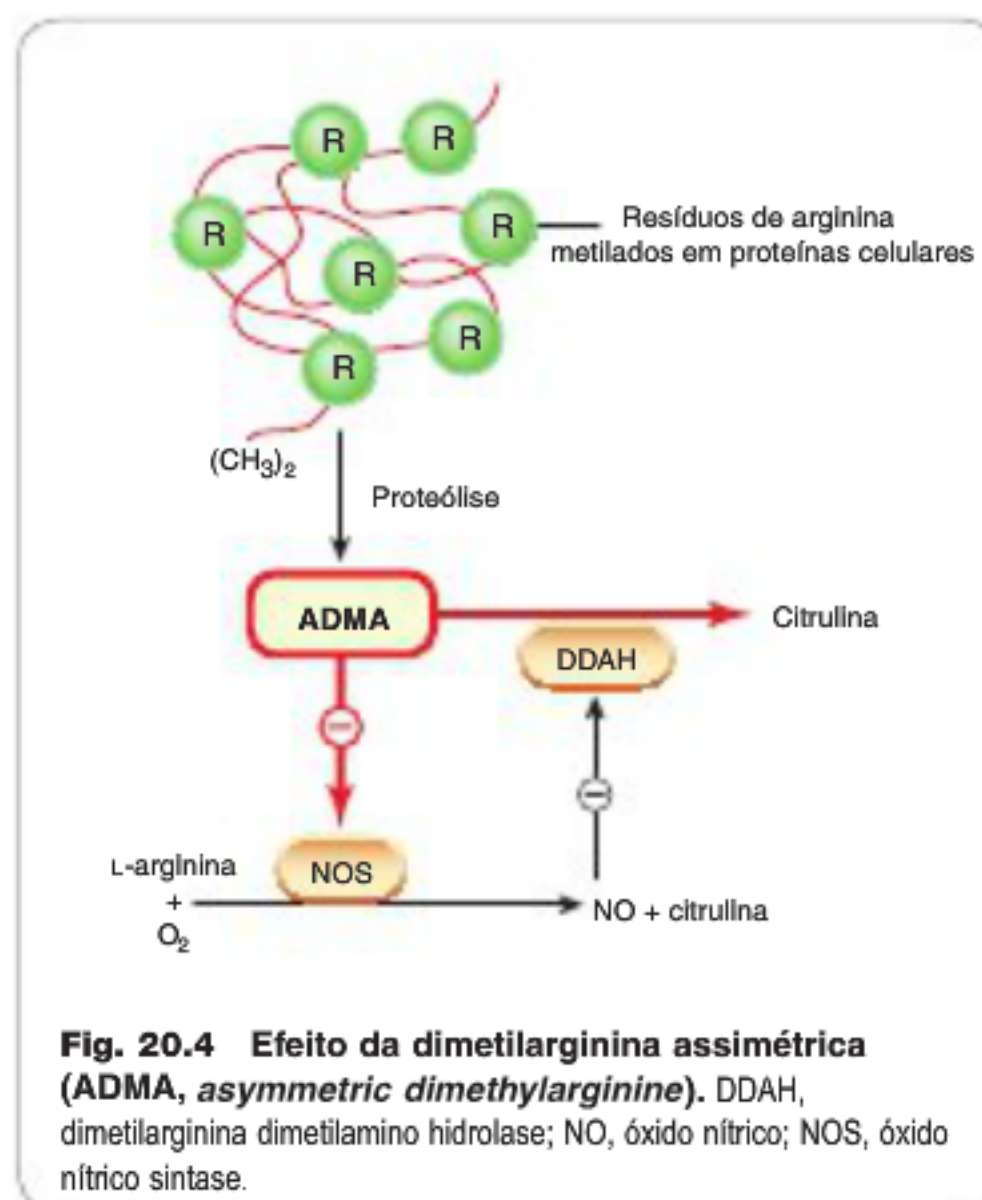


Fig. 20.4 Efeito da dimetilarginina assimétrica (ADMA, *asymmetric dimethylarginine*). DDAH, dimetilarginina dimetilamino hidrolase; NO, óxido nítrico; NOS, óxido nítrico sintase.

INIBIÇÃO DA SÍNTESE DE ÓXIDO NÍTRICO

Os fármacos podem inibir a síntese ou a ação do NO através de vários mecanismos. Determinados análogos da arginina competem com a arginina pela NOS. Vários desses compostos, por exemplo, a N^G -monometil-L-arginina (L-NMMA) e o N^G -nitro-L-arginina metil-éster (L-NAME), mostraram ser de grande valor como ferramentas experimentais. Um desses compostos, a ADMA (ver anteriormente), é aproximadamente equipotente à L-NMMA. Ela está presente no plasma humano e é eliminada na urina. Sua concentração plasmática correlaciona-se com a mortalidade vascular em pacientes submetidos à hemodiálise por insuficiência renal crônica, e está aumentada em indivíduos com hipercolesterolemia. Além da eliminação urinária, a ADMA é também eliminada por metabolização, dando origem a uma mistura de citrulina e metilamina pela *dimetilarginina dimetilamino hidrolase* (DDAH), uma enzima que ocorre em duas isoformas, cada uma com um resíduo cisteína funcionalmente essencial no sítio ativo, o qual está sujeito a regulação por nitrosilação. A inibição da DDAH pelo NO causa inibição em *feedback* da via L-arginina/NO, uma vez que permite acúmulo de ADMA no citoplasma. Inversamente, a ativação da DDAH poderia potencializar a via L-arginina/NO; ver Figura 20.4.

A infusão de uma pequena dose de L-NMMA na artéria braquial provoca vasoconstrição local (Fig. 20.5), devido à inibição da produção basal de NO no braço submetido à infusão, provavelmente pela inibição de nNOS (Seddon *et al.*, 2008), sem influenciar a pressão arterial ou causar outros efeitos sistêmicos, enquanto a L-NMMA intravenosa causa vasoconstrição dos vasos de resistência renais, mesentéricos, cerebrais e dos músculos estriados, aumenta a pressão arterial e causa bradicardia reflexa.

Existe interesse terapêutico nos inibidores seletivos das diferentes isoformas da NOS. Já foram descritos inibidores seletivos da iNOS em suas duas formas constitutivas (p. ex., N-iminoetil-L-lisina), e eles têm potencial para o tratamento de inflamações e outras situações nas quais a iNOS está envolvida (p. ex., asma). O 7-nitroindazol inibe seletivamente a nNOS, mas o mecanismo de tal seletividade é incerto. A S-metil-L-tiocitrulina é um inibidor potente e seletivo da nNOS humana (Furfin *et al.*, 1994), e recentemente propiciou

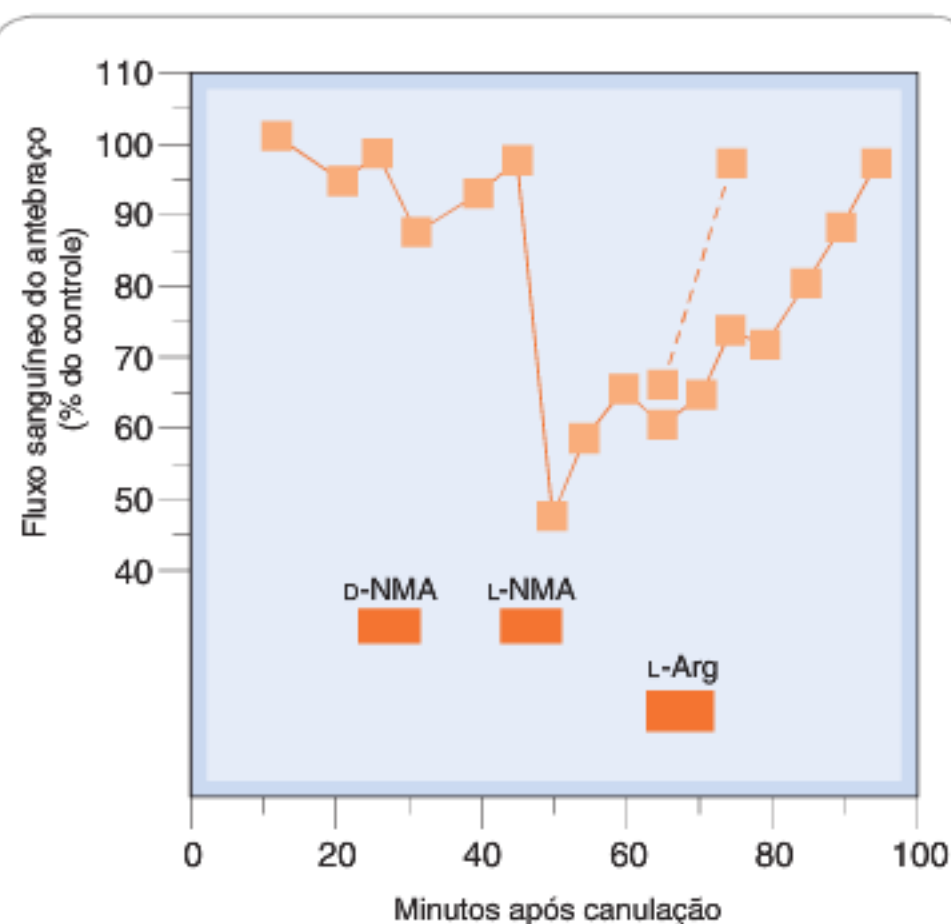


Fig. 20.5 O fluxo sanguíneo basal no antebraço humano é influenciado pela biossíntese de óxido nítrico (NO). O fluxo sanguíneo do antebraço está expresso em termos de porcentagem do fluxo no braço controle, não canulado (que não sofre alteração). A infusão do isômero D do análogo de arginina N^G-monometil-L-arginina (D-NMA) não tem efeito, enquanto o isômero L (L-NMA) causa vasoconstrição. A L-arginina (L-Arg) acelera a recuperação dessa vasoconstrição (linha tracejada). (De Vallance et al. 1989 Lancet ii: 997-1000.)

Inibição da via L-arginina/óxido nítrico

- Os glicocorticoides inibem a biossíntese da óxido nítrico sintase (NOS) induzível, mas não da constitutiva.
- Os análogos sintéticos da arginina (p. ex., L-NMMA, L-NAME; ver texto) competem com a arginina e são ferramentas experimentais úteis.
- Os inibidores endógenos da NOS incluem a ADMA (ver texto) e a PIN (uma proteína que inibe a dimerização da NOS).
- Exemplo de inibidor seletivo de isoformas é a S-metil-L-tiocitrulina (seletiva para nNOS).

uma nova visão sobre a importância da nNOS no controle do tônus dos vasos de resistência humana *in vivo* (Seddon et al., 2008, 2009).

Um inibidor proteico endógeno da nNOS (denominado PIN) atua por um mecanismo totalmente diferente, isto é, desestabilizando o dímero da NOS (Jaffrey & Snyder, 1996).

POTENCIALIZAÇÃO DO ÓXIDO NÍTRICO

Encontram-se em estudo as diversas maneiras pelas quais a via L-arginina/NO poderia ser potencializada. Algumas delas têm como base fármacos já existentes, de comprovado valor em outros contextos. A esperança (ainda não confirmada) é de que, ao potencializar o NO, tais fármacos impedirão o desenvolvimento da aterosclerose ou suas complicações trombóticas, ou terão outros efeitos benéficos atribuídos ao NO. As possibilidades incluem:

- doadores de NO seletivos como terapia de "reposição" (ver anteriormente)
- suplementação dietética com L-arginina (ver anteriormente)

- antioxidantes (para reduzir as concentrações de espécies reativas de oxigênio e assim estabilizar o NO; Cap. 22)
- fármacos que restaurem a função endotelial em pacientes com fatores metabólicos de risco para doenças vasculares (p. ex., inibidores da enzima conversora de angiotensina, estatinas, insulina, estrógenos; Caps. 22, 23, 30 e 34)
- agonistas β_2 -adrenérgicos e fármacos relacionados (p. ex., **nebivolol**, um antagonista β_1 -adrenérgico que é metabolizado originando um metabólito ativo que, por sua vez, ativa a via L-arginina/NO)
- inibidores da fosfodiesterase tipo V (p. ex., **sildenafil**; ver anteriormente e Cap. 34).

CONDIÇÕES CLÍNICAS EM QUE O ÓXIDO NÍTRICO PODE SER RELEVANTE

A ampla distribuição das enzimas NOS e as diversas ações do NO sugerem que anormalidades na via L-arginina/NO poderiam ser importantes no desenvolvimento de doenças. O aumento ou a redução na produção poderiam ser importantes nesse contexto, e as hipóteses a esse respeito são abundantes. O mais difícil é obter evidências, porém meios indiretos têm sido imaginados, incluindo os seguintes:

- determinar nitratos e/ou GMPc na urina: esses estudos são comprometidos, respectivamente, pelos nitratos da dieta e pela guanilil ciclase ligada à membrana (que é estimulada por peptídeos natriuréticos endógenos; Cap. 21)
- um refinamento considerável seria a administração de [¹⁵N]-arginina e usar espectrometria de massa para medir o excesso de ¹⁵N em relação ao [¹⁴N]-nitrato naturalmente abundante na urina
- determinar o NO no ar expirado
- avaliar os efeitos de inibidores da NOS (p. ex., L-NMMA)
- comparação das respostas aos agonistas endotélio-dependentes (p. ex., **acetilcolina**) e agonistas endotélio-independentes (p. ex., **nitroprussiato**)
- determinação das respostas ao aumento do fluxo sanguíneo ("dilatação mediada por fluxo"), as quais são amplamente mediadas pelo NO
- estudo dos aspectos histoquímicos e das respostas farmacológicas *in vitro* do tecido obtido em cirurgias (p. ex., da artéria coronária).

Todos esses métodos têm limitações, e há ainda muita poeira para baixar. Todavia, parece claro que a via L-arginina/NO realmente atua na patogenia de diversas doenças importantes, abrindo caminho para novas estratégias terapêuticas. Algumas das repercussões patológicas da produção excessiva ou reduzida de NO estão resumidas na Tabela 20.1. Mencionaremos apenas brevemente essas condições clínicas, advertindo o leitor de que provavelmente nem todas essas empolgantes possibilidades resistirão ao teste do tempo!

A *sepsis* pode causar falência múltipla de órgãos. Embora o NO seja benéfico na defesa do hospedeiro ao destruir microrganismos invasores, sua produção excessiva causa hipotensão prejudicial. Entretanto, frustrando as expectativas, um estudo clínico controlado mostrou redução de sobrevida de pacientes tratados com L-NMMA. Ocorre endotoxemia crônica moderada em pacientes com *cirrose hepática*, nos quais é típica a ocorrência de vasodilatação sistêmica. A eliminação urinária de GMPc está aumentada, e a vasodilatação pode ser consequência da indução de NOS, levando a aumento da síntese de NO. O estresse nitrosativo e a nitração das proteínas no epitélio respiratório podem contribuir para a resistência a esteroides na *asma* e para a ineficácia de glicocorticoides na *doença pulmonar obstrutiva crônica* (Cap. 27).

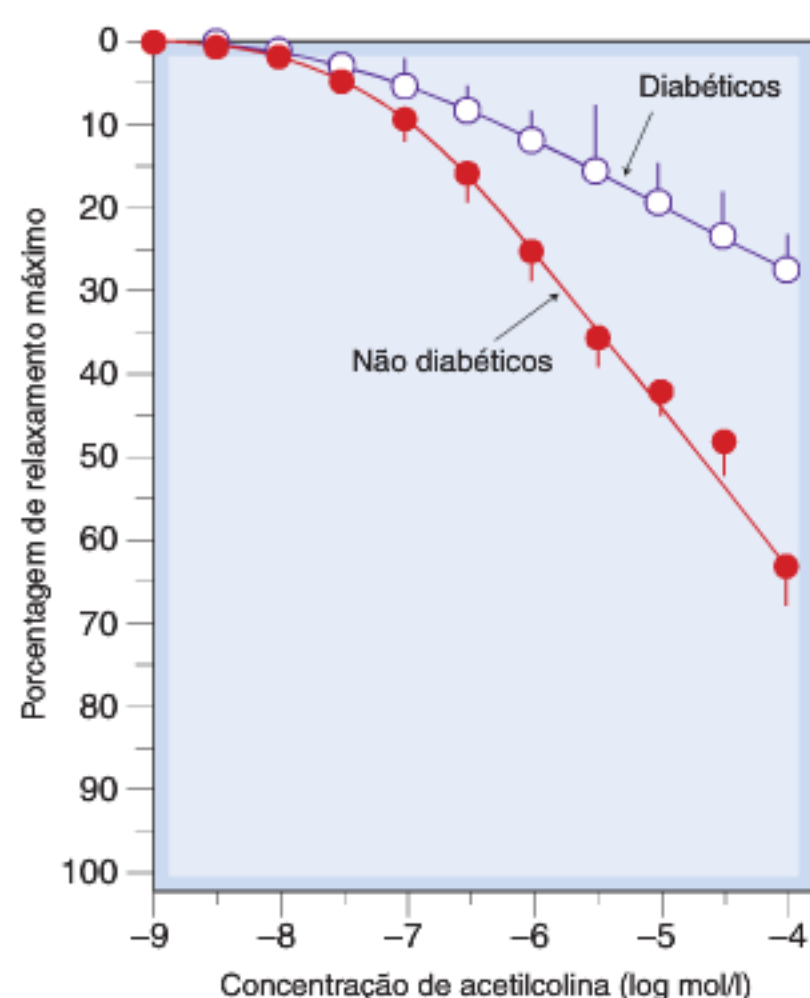


Fig. 20.6 Comprometimento do relaxamento da musculatura lisa peniana mediado pelo endotélio em homens diabéticos com disfunção erétil. Mostram-se médias (\pm EP) de relaxamento em resposta à acetilcolina no tecido dos corpos cavernosos (obtido no momento da colocação de implantes cirúrgicos para o tratamento da impotência) de 16 homens diabéticos e 22 indivíduos não diabéticos. (Dados de Saenz de Tejada 1989 N Engl J Med 320: 1025-1030.)

Óxido nítrico em fisiopatologia

- O óxido nítrico (NO) é sintetizado em condições fisiológicas e patológicas.
- A redução ou o aumento da produção de NO podem contribuir para o desenvolvimento de doenças.
- Ocorre produção deficiente de NO neuronal em lactentes com estenose pilórica hipertrófica. A produção de NO endotelial está reduzida em pacientes com hipercolesterolemia e alguns outros fatores de risco associados à aterosclerose, podendo contribuir para a aterogênese.
- A produção excessiva de NO pode ser importante em doenças neurodegenerativas (Cap. 39) e no choque séptico (Cap. 22).

A biossíntese do óxido nítrico está reduzida em pacientes com *hipercolesterolemia* e alguns outros distúrbios que predis põem a doença vascular ateromatosa, incluindo tabagismo e diabetes melito. Na hipercolesterolemia, a evidência da redução da liberação de NO nos leitos vasculares do antebraço e coronariano é sustentada pela constatação de que essa condição pode ser corrigida mediante redução do colesterol plasmático (com uma estatina; Cap. 24) ou pela suplementação da dieta com L-arginina.

Em pacientes diabéticos com *disfunção erétil* ocorre disfunção endotelial no tecido dos corpos cavernosos do pênis, conforme evidenciado pelo reduzido relaxamento em resposta à acetilcolina, a despeito de a resposta ao nitroprusiato estar preservada (Fig. 20.6). As respostas vasoconstritoras à administração intra-arterial de L-NMMA estão reduzidas na vasculatura do antebraço em pacientes portadores de diabetes insulino-dependente, sobretudo naqueles com traços de albumina na urina ("microalbuminúria", uma evidência precoce de disfunção do endotélio glomerular), sugerindo que a síntese basal de NO pode estar reduzida em toda a circulação.

Acredita-se que a incapacidade de aumentar a biossíntese endógena de NO normalmente durante a gravidez possa contribuir para a *eclâmpsia*. Trata-se de um distúrbio hipertensivo responsável por muitas mortes maternas, em que ocorre perda da vasodilatação que é observada durante a gravidez normal.

A ativação excessiva dos receptores NMDA aumenta a síntese de NO, o que contribui para diversas formas de lesão neurológica (Cap. 39). A nNOS está ausente no tecido pilórico de lactentes com estenose pilórica hipertrófica idiopática.

Os usos clínicos estabelecidos de fármacos que influenciam o sistema L-arginina/NO estão resumidos no quadro clínico.

Óxido nítrico em terapêutica

- Os doadores de óxido nítrico (NO) (p. ex., **nitroprusiato** e **nitrovasodilatadores orgânicos**) já estão bem estabelecidos (Caps. 21 e 22).
- Os inibidores da fosfodiesterase tipo V (p. ex., **sildenafil**, **tadalafila**) potencializam a ação do NO. Eles são usados: no tratamento da disfunção erétil (Cap. 34)
- Outros possíveis usos estão sendo investigados (p. ex., hipertensão pulmonar, estase gástrica).
- O NO inalado é usado em adultos e recém-nascidos com síndrome de angústia respiratória.
- Investiga-se a inibição da biossíntese do NO em distúrbios caracterizados por superprodução de NO (p. ex., inflamações e doenças neurodegenerativas). Lamentavelmente, a L-NMMA aumenta a mortalidade em uma dessas condições (seps).

REFERÊNCIAS E LEITURA ADICIONAL

Aspectos bioquímicos

- Bellamy, T.C., Wood, J., Goodwin, D.A., Garthwaite, J., 2000. Rapid desensitization of the nitric oxide receptor, soluble guanylyl cyclase, underlies diversity of cellular cGMP responses. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 97, 2928-2933. (Em seu ambiente natural, a guanilil ciclase solúvel comporta-se muito mais como um receptor de neurotransmissores do que como se esperava com base nos estudos enzimológicos prévios; é provável que a rápida dessensibilização seja importante sob condições fisiológicas)
- Fulton, D., Fontana, J., Sowa, G., et al., 2002. Localization of endothelial nitric-oxide synthase phosphorylated on serine 1179 and nitric oxide in Golgi and plasma membrane defines the existence of two

pools of active enzyme. *J. Biol. Chem.* 277, 4277-4284. (A eNOS fosforilada e ativada localiza-se no plasmalema enriquecido de caveolina e nas membranas do Golgi; ambos os pools são regulados pelo VEGF para produzir NO)

- Furfin, E.S., Harmon, M.F., Paith, J.E., et al., 1994. Potent and selective inhibition of human nitric oxide synthases: selective inhibition of neuronal nitric oxide synthase by S-methyl-L-thiocitrulline and S-ethyl-L-thiocitrulline. *J. Biol. Chem.* 269, 26677-26683.
- Hess, D.T., Matsumoto, A., Kim, S.O., et al., 2005. Protein S-nitrosylation: purview and parameters. *Nature Rev. Mol. Cell Biol.* 6, 150-166.

- Jaffrey, S.R., Snyder, S., 1996. PIN: an associated protein inhibitor of neuronal nitric oxide synthase. *Science* 274, 774–777. (*Trabalhos sobre a desestabilização do dímero da nNOS*)
- Kim-Shapiro, D.B., Schechter, A.N., Gladwin, M.T., 2006. Unraveling the reactions of nitric oxide, nitrite, and hemoglobin in physiology and therapeutics. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 26, 697–705. (*Revisa as evidências recentes de que o ânion nitrito pode ser a principal molécula armazenadora de óxido nítrico intravascular; cf. Singel & Stamler, 2005, adiante*)
- Krumenacker, J., Hanafy, K.A., Murad, F., 2004. Regulation of nitric oxide and soluble guanylyl cyclase. *Brain Res. Bull.* 62, 505–515.
- Lee, J., Ryu, H., Ferrante, R.J., et al., 2003. Translational control of inducible nitric oxide synthase expression by arginine can explain the arginine paradox. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100, 4843–4848. (*A inibição da atividade da NOS por meio da depleção de arginina em culturas de astrócitos estimulados ocorre via inibição da tradução do RNAm da iNOS e fornece uma explicação para o “paradoxo da arginina”, indicando um mecanismo distinto por meio do qual o substrato pode regular a atividade de sua enzima associada*)
- Liu, J., Garcia-Cardena, G., Sessa, W.C., 1996. Palmitoylation of endothelial nitric oxide synthase is necessary for optimal stimulated release of nitric oxide: implications for caveolae localization. *Biochemistry* 35, 13277–13281. (*A N-miristoilação da eNOS é necessária para a sua associação às membranas do complexo de Golgi, ao passo que a palmitoilação influencia seu direcionamento para as cavéolas*)
- Matsubara, M., Hayashi, N., Jing, T., Titani, K., 2003. Regulation of endothelial nitric oxide synthase by protein kinase C. *J. Biochem.* 133, 773–781. (*A proteína quinase C inibe a atividade da eNOS por modificação da ligação da calmodulina à enzima*)
- Pawloski, J.R., Hess, D.T., Stamler, J.S., 2001. Export by red cells of nitric oxide bioactivity. *Nature* 409, 622–626. (*Movimento do NO das hemácias via proteína trocadora de ânions AE1; ver também o editorial escrito por Gross S S, pp. 577–578*)
- Ribiero, J.M.C., Hazzard, J.M.H., Nussenzweig, R.H., et al., 1993. Reversible binding of nitric oxide by a salivary haem protein from a blood sucking insect. *Science* 260, 539–541. (*Ação a distância*)
- Schechter, A.N., Gladwin, M.T., 2003. Hemoglobin and the paracrine and endocrine functions of nitric oxide. *N. Engl. J. Med.* 348, 1483–1485. (*Ver também a correspondência discordante em New Engl. J. Med.* 394: 402–406)
- Shaul, P.W., 2002. Regulation of endothelial nitric oxide synthase: location, location, location. *Annu. Rev. Physiol.* 64, 749–774.
- Singel, D.J., Stamler, J.S., 2005. Chemical physiology of blood flow regulation by red blood cells: the role of nitric oxide and S-nitrosohemoglobin. *Annu. Rev. Physiol.* 67, 99–145.
- Stuehr, D.J., Santolini, J., Wang, Z.Q., et al., 2004. Update on mechanism and catalytic regulation in the NO synthases. *J. Biol. Chem.* 279, 36167–36170.
- Xu, W.M., Charles, I.G., Moncada, S., 2005. Nitric oxide: orchestrating hypoxia regulation through mitochondrial respiration and the endoplasmic reticulum stress response. *Cell Res.* 15, 63–65.
- Aspectos fisiológicos**
- Chiavegatto, S., Nelson, R.J., 2003. Interaction of nitric oxide and serotonin in aggressive behavior. *Horm. Behav.* 44, 233–241. (*“O NO parece desempenhar um papel importante na função normal da 5-HT no cérebro e pode ter implicações significativas para o tratamento de distúrbios psiquiátricos caracterizados por comportamentos agressivos e impulsivos”*)
- Coggins, M.P., Bloch, K.D., 2007. Nitric oxide in the pulmonary vasculature. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 27, 1877–1885.
- Diesen, D.L., Hess, D.T., Stamler, J.S., 2008. Hypoxic vasodilation by red blood cells evidence for an S-nitrosothiol-based signal. *Circ. Res.* 103, 545–553. (*Hemácias humanas não tratadas relaxam a aorta torácica em PO₂ baixa, mas não em alta PO₂. O relaxamento é amplamente independente do endotélio através da inibição da NO sintase ou do nitrito. Relaxamentos expressivos das hemácias são provocados na ausência de NO sintase endotelial, neuronal ou induzível. Esse resultado sugere que um S-nitrosothiol originado pelas hemácias medeia a vasodilatação hipóxica pelas hemácias*)
- Erusalimsky, J.D., Moncada, S., 2007. Nitric oxide and mitochondrial signaling from physiology to pathophysiology. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 27, 2524–2531. (*Revisa a evidência de que a ligação de NO a citocromo c oxidase evoca eventos de sinalização intracelular*)
- Furchgott, R.F., Zawadzki, J.V., 1980. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 288, 373–376. (*Clássico*)
- Nelson, R.J., Demas, G.E., Huang, P.L., et al., 1995. Behavioural abnormalities in male mice lacking neuronal nitric oxide synthase. *Nature* 378, 383–386. (*“Um grande aumento do comportamento agressivo e comportamento sexual inapropriado e excessivo em camundongos knockout para a nNOS”*)
- Seddon, M.D., Chowienzyk, P.J., Brett, S.E., et al., 2008. Neuronal nitric oxide synthase regulates basal microvascular tone in humans in vivo. *Circulation* 117, 1991–1996. (*Troca de paradigma? – bem possível; ver a próxima referência*)
- Seddon, M., Melikian, N., Dworakowski, R., et al., 2009. Effects of neuronal nitric oxide synthase on human coronary artery diameter and blood flow in vivo. *Circulation* 119, 2656–2662. (*A nNOS local derivada de NO regula o fluxo sanguíneo basal no leito vascular coronário humano, enquanto que a vasodilatação estimulada pela substância P é mediada por eNOS*)
- Toda, N., Okamura, T., 2003. The pharmacology of nitric oxide in the peripheral nervous system of blood vessels. *Pharmacol. Rev.* 55, 271–324.
- Vallance, P., Leiper, J., 2004. Cardiovascular biology of the asymmetric dimethylarginine:dimethylarginine dimethylaminohydrolase pathway. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 24, 1023–1030.
- Victor, V.M., Núñez, C., D’Ocón, P., et al., 2009. Regulation of oxygen distribution in tissues by endothelial nitric oxide. *Circ. Res.* 104, 1178–1183. (*O NO liberado endogenamente inibe a citocromo c oxidase e pode modular o consumo de O₂ pelo tecido e regular a distribuição de O₂ para os tecidos adjacentes*)
- Aspectos patológicos**
- Boger, R.H., Tsikas, D., Bode-Boger, S.M., et al., 2004. Hypercholesterolemia impairs basal nitric oxide synthase turnover rate: a study investigating the conversion of L-[guanidino-¹⁵N₂]-arginine to N-15-labeled nitrate by gas chromatography-mass spectrometry. *Nitric Oxide Biol. Chem.* 11, 1–8. (*É muito provável que o mecanismo da atividade comprometida da NOS na hipercolesterolemia envolva inibição de NOS pela ADMA*)
- Ricciardolo, F.L.M., Sterk, P.J., Gaston, B., et al., 2004. Nitric oxide in health and disease of the respiratory system. *Physiol. Rev.* 84, 731–765.
- Shaul, P.W., 2003. Endothelial nitric oxide synthase, caveolae and the development of atherosclerosis. *J. Physiol. (Lond)* 547, 21–33. (*A oxLDL desloca a eNOS das cavéolas ao se ligar aos receptores CD36 das células endoteliais e ao depletar o colesterol das cavéolas, o que resulta na interrupção da ativação da eNOS; os efeitos adversos da oxLDL são evitados pela lipoproteína de alta densidade e poderiam estar envolvidos nas fases iniciais da aterogênese*)
- Aspectos clínicos e terapêuticos**
- Griffiths, M.J.D., Evans, T.W., 2005. Drug therapy: inhaled nitric oxide therapy in adults. *N. Engl. J. Med.* 353, 2683–2695. (*Conclui que, com base nas evidências disponíveis, o NO inalado não é eficaz nos pacientes com lesão pulmonar aguda, mas pode ser útil como uma medida de curto prazo na hipóxia aguda com ou sem hipertensão pulmonar*)
- Malmström, R.E., Törnberg, D.C., Settergren, G., et al., 2003. Endogenous nitric oxide release by vasoactive drugs monitored in exhaled air. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 168, 114–120. (*Em seres humanos, a acetilcolina desencadeia um aumento, dependente da dose, de óxido nítrico no ar exalado; a liberação de óxido nítrico por agonistas vasoativos pode ser medida online no ar exalado de porcos e humanos*)
- Miller, M.R., Megson, I.L., 2007. Review—Recent developments in nitric oxide donor drugs. *Br. J. Pharmacol.* 151, 305–321. (*Explora alguns dos mais promissores avanços no desenvolvimento de fármacos doadores de NO e os desafios associados com o NO como agente terapêutico*)
- Moya, M.P., Gow, A.J., Califf, R.M., et al., 2002. Inhaled ethyl nitrite gas for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet* 360, 141–143. (*“O nitrito de etila pode melhorar a oxigenação e a hemodinâmica sistêmica de neonatos e parece reduzir a hipoxemia de rebote e a produção de subprodutos tóxicos”*)
- Pawloski, J.R., Hess, D.T., Stamler, J.S., 2005. Impaired vasodilation by red blood cells in sickle cell disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102, 2531–2536. (*As células falciformes apresentam deficiência de S-nitrosothiol nas membranas e sua capacidade de mediar a vasodilatação hipóxica mostra-se prejudicada; a magnitude dessas deficiências correlaciona-se com a gravidade clínica da doença*)
- Webb, A.J., Patel, N., Loukogeorgakis, S., et al., 2008. Acute blood pressure lowering, vasoprotective, and antiplatelet properties of dietary nitrate via bioconversion to nitrite. *Hypertension* 51, 784–790.

21

O coração

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Neste capítulo fazemos uma breve revisão da fisiologia da função cardíaca em termos de eletrofisiologia, contração, consumo de oxigênio e fluxo sanguíneo coronariano, de controle autônomo e como fonte de hormônios peptídeos. Isto fornece uma base para a compreensão dos efeitos de fármacos sobre o coração e sua posição no tratamento das cardiopatias. Os principais fármacos considerados são os fármacos que atuam diretamente no coração, isto é, antiarrítmicos e fármacos que aumentam a força de contração do coração (especialmente a digoxina); neste capítulo discutem-se também os antianginosos. As formas mais comuns de cardiopatia são causadas por aterosclerose nas artérias coronárias e trombose nas placas ateroscleróticas rotas; os fármacos usados no tratamento e prevenção destas ocorrências são considerados nos Capítulos 23 e 24. A insuficiência cardíaca é tratada principalmente com fármacos que atuam de maneira indireta no coração por meio de ações na musculatura lisa vascular, discutidos no Capítulo 22, com diuréticos (Cap. 28) e com antagonistas de receptores β -adrenérgicos (Cap. 14).

INTRODUÇÃO

Examinaremos aqui os efeitos de fármacos sobre o coração sob três tópicos principais:

1. Frequência e ritmo.
2. Contração do miocárdio.
3. Metabolismo e fluxo sanguíneo.

Naturalmente, os efeitos de fármacos nestes aspectos da função cardíaca não são independentes entre si. Por exemplo, se um fármaco afetar as propriedades elétricas da membrana celular do miocárdio, provavelmente influenciará o ritmo cardíaco e a contração miocárdica. De modo semelhante, um fármaco que afete a contração, inevitavelmente alterará também o metabolismo e o fluxo sanguíneo. Não obstante, sob o ponto de vista terapêutico estas três classes de efeitos representam objetivos clínicos distintos com relação ao tratamento, respectivamente, de arritmias cardíacas, insuficiência cardíaca e insuficiência coronariana (como ocorre durante a angina de peito ou o infarto do miocárdio).

FISIOLOGIA DA FUNÇÃO CARDÍACA

FREQUÊNCIA E RITMO CARDÍACOS

As câmaras cardíacas normalmente se contraem de maneira coordenada, bombeando sangue eficientemente por uma via determinada pelas valvas. A coordenação da contração é efetuada por um sistema de condução especializado. O ritmo sinusal fisiológico caracteriza-se por impulsos que se originam no nó sinoatrial (SA) e são conduzidos em sequência, através dos átrios, nó atrioventricular (AV), feixe de His, fibras de Purkinje e ventrículos. As células cardíacas devem sua

excitabilidade elétrica a canais da membrana plasmática sensíveis à voltagem seletivos para vários íons, incluindo Na^+ , K^+ e Ca^{2+} , cujas estrutura e função estão descritas no Capítulo 4. As características eletrofisiológicas do músculo cardíaco que o distinguem de outros tecidos excitáveis, incluem:

- atividade de marca-passo
- ausência de corrente de Na^+ rápida nos nós SA e AV, onde a corrente lenta de entrada de Ca^{2+} inicia os potenciais de ação
- potencial de ação prolongado ("platô") e período refratário longo
- influxo de Ca^{2+} durante o platô.

Desse modo, várias das características especiais do ritmo cardíaco relacionam-se com as correntes de Ca^{2+} . O coração contém canais de cálcio intracelulares (i. e., os receptores de rianodina e canais de cálcio ativados por trifosfato de inositol, descritos no Capítulo 4, que são importantes na contração do miocárdio) e canais de cálcio voltagem-dependentes na membrana plasmática, que são importantes para o controle da frequência e ritmo cardíacos. O principal tipo de canal de cálcio voltagem-dependente no miocárdio funcional do adulto é o canal tipo L, que também é importante na musculatura lisa vascular; os canais do tipo L são importantes em regiões especializadas em condução, bem como no miocárdio ativo.

O potencial de ação de uma célula muscular cardíaca ideal é mostrado na Figura 21.1A e se divide em cinco fases: 0 (despolarização rápida), 1 (repolarização parcial), 2 (platô), 3 (repolarização) e 4 (marca-passo).

▼ Os mecanismos iônicos subjacentes a estas fases podem ser assim resumidos.

Fase 0, despolarização rápida, ocorre quando o potencial de membrana alcança um limiar de disparo crítico (cerca de -60 mV), no qual a corrente de entrada de Na^+ que passa através dos canais de sódio voltagem-dependentes torna-se grande o suficiente para produzir uma despolarização regenerativa ("tudo-ou-nada"). Este mecanismo é o mesmo responsável pela geração de potencial de ação nos neurônios (Cap. 4). A ativação dos canais de sódio por despolarização da membrana é transitória, e se a membrana permanecer despolarizada por mais que alguns milissegundos, esses canais fechar-se-ão novamente (inativação). Encontram-se, portanto, fechados durante o platô do potencial de ação e permanecem indisponíveis para início de outro potencial de ação até que a membrana se repolarize.

Fase 1, repolarização parcial, ocorre à medida que a corrente de Na^+ é inativada. Pode haver, também, uma corrente de saída transitória, sensível à voltagem.

Fase 2, o platô, decorre de uma corrente de entrada de Ca^{2+} . Os canais de cálcio mostram um padrão de ativação e inativação sensível à voltagem, qualitativamente semelhante aos canais de sódio, mas com uma evolução temporal muito mais lenta. O platô é auxiliado por uma propriedade especial da membrana do músculo cardíaco conhecida como retificação em sentido interno, o que significa que a condutância ao K^+ cai a um nível baixo quando a membrana é despolarizada. Por causa disso, há pouca tendência para uma corrente de saída de K^+ que restaure o potencial de repouso da membrana durante o platô, de modo que uma corrente de entrada de Ca^{2+} relativamente pequena é suficiente para manter o platô.

Fase 3, repolarização, ocorre à medida que é inativada a corrente de Ca^{2+} e é ativada uma corrente de saída retificadora de K^+ tardia (análoga, porém muito mais lenta que a corrente de K^+ que causa repolarização em fibras nervosas; Cap. 4), produzindo uma corrente de saída de K^+ . Esta é ampliada por outra

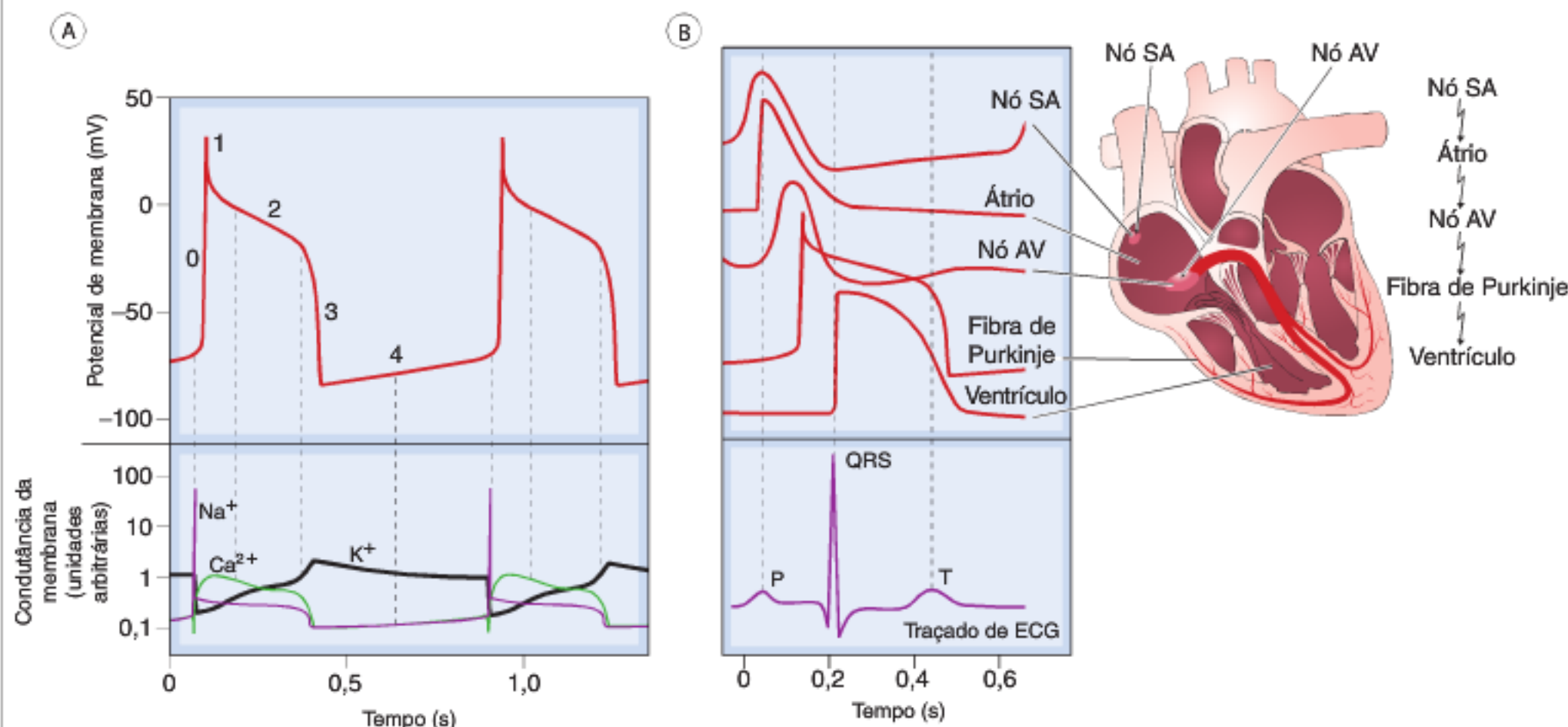


Fig. 21.1 O potencial de ação cardíaco. [A] Fases do potencial de ação: 0, despolarização rápida; 1, repolarização parcial; 2, platô; 3, repolarização; 4, despolarização de marca-passo. O painel inferior mostra as alterações acompanhantes na condutância da membrana para Na^+ , K^+ e Ca^{2+} . [B] Condução do impulso através do coração com o traçado do eletrocardiograma (ECG) correspondente. Observe que o retardo mais longo ocorre no nó atrioventricular (AV), onde o potencial de ação tem uma onda caracteristicamente lenta. SA, sinoatrial. (Adaptado de: [A] Noble D 1975 The initiation of the heartbeat. Oxford University Press, Oxford.)

corrente de K^+ , que é ativada por altas concentrações intracelulares de $[\text{Ca}^{2+}]$, durante o platô e, às vezes, também por outras correntes de K^+ , incluindo uma através de canais ativados pela acetilcolina (ver adiante), e outra que é ativada pelo ácido araquidônico liberado em condições patológicas, como no infarto do miocárdio.

Fase 4, o potencial de marca-passo, é uma despolarização gradual durante a diástole. A atividade de marca-passo normalmente é encontrada somente em tecido nodal e de condução. O potencial de marca-passo é causado por uma combinação do aumento das correntes de entrada com o declínio das correntes de saída durante a diástole. Geralmente, é mais rápido nas células do nó SA, que, portanto, atuam como marca-passo para o coração inteiro. As células do nó SA têm uma condutância basal maior para Na^+ do que os miócitos atriais ou ventriculares, levando à maior corrente basal de entrada. Ademais, a inativação dos canais de cálcio voltagem-dependentes gradualmente diminui durante a diástole, resultando em uma crescente corrente de entrada de Ca^{2+} no período final da diástole. A ativação de canais de cálcio do tipo T durante a fase final da diástole contribui para a atividade de marca-passo do nó SA. O potencial de membrana negativo no início da diástole ativa um canal de cátions que é permeável ao Na^+ e K^+ e dá origem a mais uma corrente de entrada denominada I_f .¹ Um inibidor desta corrente, a **ivabradina**, provoca bradicardia e é usado terapeuticamente (ver adiante).

Várias correntes de saída voltagem e tempo-dependentes desempenham, também, seu papel: a corrente de K^+ retificadora tardia (I_{Kt}), que é ativada durante o potencial de ação, é “desligada” pelo potencial de membrana negativo no início da diástole. A corrente originada pela bomba eletrogênica de Na^+/K^+ também contribui para a corrente de saída durante o potencial de marca-passo.

A Figura 21.1B mostra a configuração do potencial de ação em diferentes partes do coração. A fase 0 está ausente nas regiões nodais, onde a velocidade de condução é correspondentemente lenta ($\sim 5 \text{ cm/s}$), em comparação com outras regiões, como as fibras de Purkinje (velocidade de condução de $\sim 200 \text{ cm/s}$), que transmitem o potencial de ação rapidamente aos ventrículos. As regiões que carecem de uma corrente de entrada rápida apresentam um período refratário muito mais prolongado do que as regiões de condução rápida. Isso se deve ao fato de a recuperação da corrente de entrada lenta após sua inativação durante o potencial de ação levar um tempo considerável (algumas centenas de milissegundos), e de o período refratário ultrapassar o potencial de ação. Nas fibras de condução rápida, a inativação da corrente de Na^+ recupera-se rapidamente e a célula se torna excitável, novamente, quase assim que é repolarizada.

O padrão organizado do ritmo sinusal pode alterar-se por cardiopatia ou pela ação de fármacos ou hormônios circulantes, e uma aplicação terapêutica importante dos fármacos é restaurar um ritmo cardíaco normal onde tenha sido alterado. A causa mais comum de arritmia cardíaca é a cardiopatia isquêmica, e muitas mortes após infarto do miocárdio resultam de **fibrilação ventricular** (“fibrilação” é o estado no qual as câmaras do coração param de contrair-se de modo coordenado devido à atividade elétrica caótica; em vez disso, as câmaras cardíacas afetadas “fibrilam” — contrações rápidas e descoordenadas nos ventrículos ou átrios que são visíveis a olho nu mas não ejetam o conteúdo das câmaras afetadas), e não diretamente de falência contrátil.

DISTÚRBIOS DO RITMO CARDÍACO

Clinicamente, as arritmias são classificadas de acordo com:

- local de origem da anormalidade — atriais, juncionais ou ventriculares
- aumento da frequência (**taquicardia**) ou sua diminuição (**bradicardia**).

¹“ I_f ” é de *funny* (“engraçado”), porque não é habitual que canais de cátions sejam ativados por hiperpolarização; os eletrofisiologistas possuem um senso de humor peculiar!

As arritmias podem causar palpitações (percepção dos batimentos cardíacos) ou sintomas de hipoperfusão cerebral (sensação de desmaio iminente ou perda de consciência). Seu diagnóstico depende do eletrocardiograma (ECG) de superfície, e os detalhes estão além do propósito deste livro — ver Braunwald & Opie (2001). Os tipos mais comuns de taquiarritmia são a *fibrilação atrial*, em que os batimentos cardíacos são completamente irregulares, e a *taquicardia supraventricular* (TSV), em que os batimentos cardíacos são rápidos, mas regulares. São comuns os batimentos ectópicos ocasionais (ventriculares ou supraventriculares). As taquiarritmias ventriculares sustentadas são muito menos comuns, porém muito mais graves; incluem a *taquicardia ventricular* e a *fibrilação ventricular*, nas quais a atividade elétrica nos ventrículos é completamente caótica e o débito cardíaco cessa. As bradiarritmias incluem vários tipos de *bloqueio cardíaco* (p. ex., no nó AV ou SA) e a parada completa da atividade elétrica (*"parada assistólica"*). Geralmente, não se sabe ao certo quais dentre os vários mecanismos discutidos adiante são responsáveis. Estes mecanismos celulares, todavia, fornecem um ponto de partida útil para compreender como funcionam os antiarrítmicos. Quatro fenômenos básicos são subjacentes aos distúrbios do ritmo cardíaco:

1. Retardo da pós-despolarização.
2. Reentrada.
3. Atividade de marca-passo ectópico.
4. Bloqueio cardíaco.

A principal causa de retardo da pós-despolarização é uma $[Ca^{2+}]_i$ anormalmente elevada, o que desencadeia corrente de entrada e, por isso, uma série de potenciais de ação anormais (Fig. 21.2). A pós-despolarização decorre de uma corrente de entrada resultante, conhecida como corrente de entrada transitória. Uma elevação da $[Ca^{2+}]_i$ ativa a troca de Na^+/Ca^{2+} . Isto transfere um Ca^{2+} para fora da célula, em troca da entrada de três Na^+ , resultando um influxo de uma carga positiva e, por isso, em despolarização da membrana. Adicionalmente, o Ca^{2+} aumentado abre canais de cátions não seletivos na membrana plasmática, causando despolarização análoga ao potencial da placa motora na junção neuromuscular (Cap. 13). Consequentemente, a hipercalcemia (que eleva a entrada de Ca^{2+}) promove a pós-despolarização. A hipocalcemia também influencia a repolarização,

através de um efeito sobre o mecanismo de comporta dos canais de potássio retificadores tardios cardíacos. Muitos fármacos, inclusive aqueles cujos principais efeitos são exercidos sobre outros órgãos, retardam a repolarização cardíaca por ligação ao potássio ou a outros canais cardíacos ou por influência de concentrações de eletrólitos (Roden, 2004). A repolarização retardada aumenta a entrada de Ca^{2+} durante o potencial de ação prolongado, levando à pós-despolarização. O prolongamento do intervalo QT, que traz risco de causar arritmias ventriculares perigosas, é uma preocupação no desenvolvimento de fármacos (ver tópico adiante, Fármacos da Classe III e Cap. 57).

Normalmente, o potencial de ação cardíaco extingue-se depois de ter ativado os ventrículos, porque é cercado por tecido refratário, que acabou de atravessar. A reentrada (Fig. 21.3) descreve uma situação em que o impulso reexcita regiões do miocárdio depois de passado o período refratário, causando circulação contínua dos potenciais de ação. Pode resultar de anomalias anatômicas ou, mais frequentemente, de lesão do miocárdio. A reentrada é subjacente a muitos tipos de arritmias, cujo padrão depende do local do circuito reentrante, que pode estar em átrios, ventrículos ou tecido nodal. Um simples anel de tecido pode dar origem a um ritmo reentrante se houver um bloqueio de condução transitório ou unidirecional. Normalmente, um impulso originado em qualquer ponto do anel propagar-se-á em ambas as direções e será extinto quando os dois impulsos se encontrarem, mas se uma área lesada causar um bloqueio transitório (de modo que um impulso seja bloqueado, mas o segundo consiga atravessar; Fig. 21.3) ou um bloqueio unidirecional, poderá ocorrer circulação contínua do impulso. Isto é conhecido como *movimento circular* e foi demonstrado, experimentalmente, em anéis de tecidos de águas-vivas há muitos anos.

Embora o marca-passo fisiológico resida no nó SA, outros tecidos cardíacos podem assumir atividade de marca-passo. Isto fornece um mecanismo de segurança na eventualidade de uma falha do nó SA, mas também pode desencadear taquiarritmias. A atividade ectópica de marca-passo é incentivada pela atividade simpática e por despolarização parcial, que pode ocorrer durante isquemia. As catecolaminas, atuando sobre receptores β_1 -adrenérgicos (ver adiante),

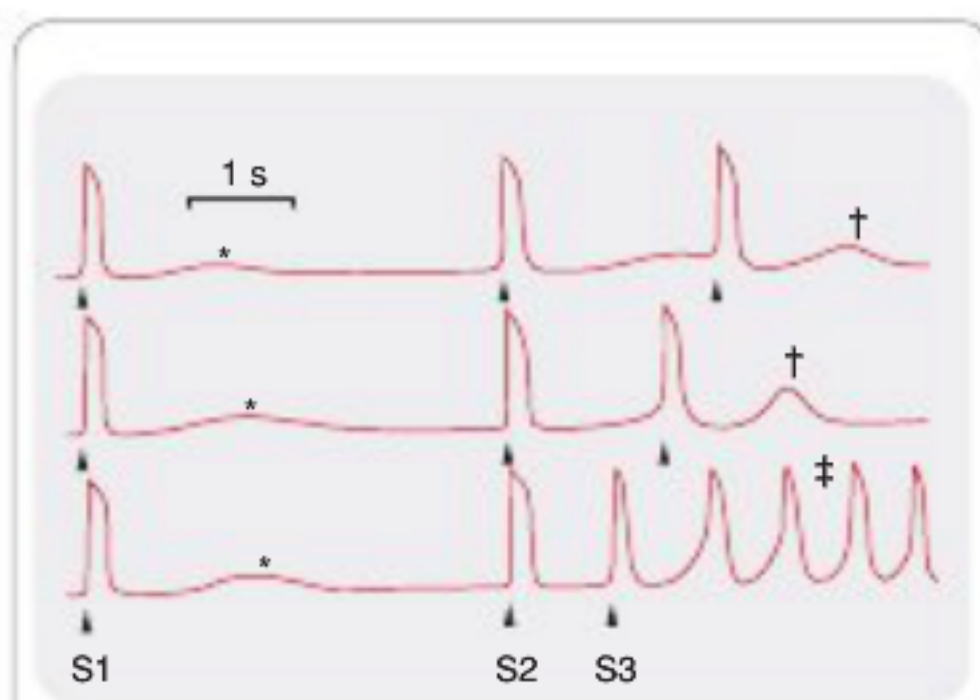


Fig. 21.2 Pós-despolarização em músculo cardíaco registrada em seio coronário de cão na presença de norepinefrina. O primeiro estímulo (S1) causa um potencial de ação seguido por uma pequena pós-despolarização. À medida que diminui o intervalo S2-S3, a pós-despolarização fica maior (+) até que desencadeia uma série indefinida de potenciais de ação (‡). (Adaptado de Wit A L, Cranefield P F 1977 Circ Res 41:435.)

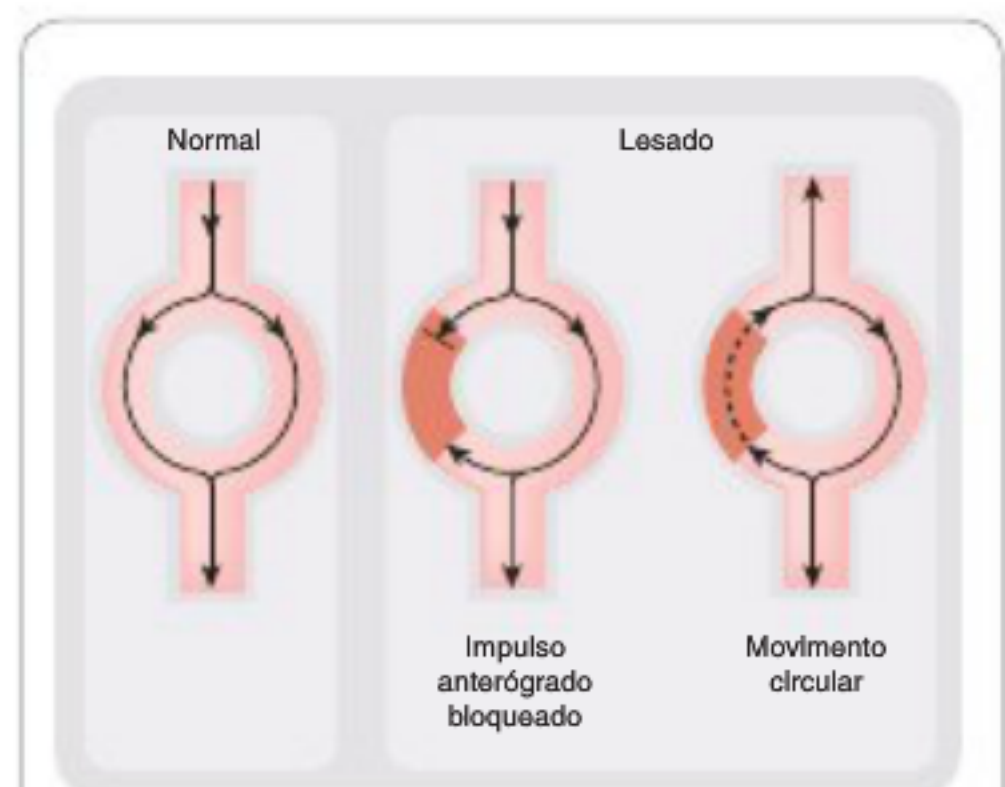


Fig. 21.3 Geração de um ritmo reentrante por uma área de miocárdio lesada. A área lesada (marrom) conduz apenas em uma direção. Isto perturba o padrão normal de condução e permite que ocorra circulação contínua do impulso.

Arritmias cardíacas



- As arritmias originam-se em razão de:
 - retardo da pós-despolarização, que desencadeia batimentos ectópicos
 - reentrada, decorrente de bloqueio parcial de condução
 - atividade ectópica de marca-passo
 - bloqueio cardíaco.
- O retardo da pós-despolarização é causado por uma corrente de entrada associada a Ca^{2+} intracelular anormalmente elevado.
- A reentrada é facilitada quando partes do miocárdio são despolarizadas em decorrência de uma doença.
- A atividade ectópica de marca-passo é exacerbada pela atividade simpática.
- O bloqueio cardíaco advém de doença no sistema de condução, especialmente do nó atrioventricular.
- Clinicamente, as arritmias estão divididas:
 - de acordo com seu local de origem (supraventricular e ventricular)
 - de acordo com aumento ou diminuição da frequência cardíaca (taquicardia ou bradicardia).

aumentam a taxa de despolarização durante a fase 4 e podem fazer com que partes normalmente em repouso do coração assumam um ritmo espontâneo. Várias taquiarritmias (p. ex., fibrilação atrial paroxística) podem ser desencadeadas por circunstâncias associadas a aumento da atividade simpática.

A dor (p. ex., durante infarto do miocárdio) aumenta a descarga simpática e libera epinefrina da glândula suprarrenal. A despolarização parcial decorrente de lesão isquêmica também causa atividade anormal de marca-passo.

O bloqueio cardíaco decorre de fibrose ou lesão isquêmica do sistema de condução (muitas vezes no nó AV). No bloqueio cardíaco completo, os átrios e ventrículos batem independentemente entre si, batendo os ventrículos em uma frequência lenta determinada pelo marca-passo que assume o comando distalmente ao bloqueio. Uma falha completa esporádica da condução AV causa períodos súbitos de perda de consciência (crises de Stokes-Adams) e é tratada pela implantação de um marca-passo artificial.

CONTRAÇÃO CARDÍACA

O débito cardíaco é o produto da frequência cardíaca pelo volume sistólico ventricular esquerdo médio (i. e., o volume de sangue ejetado do ventrículo em cada batimento). A frequência cardíaca é controlada pela divisão autônoma do sistema nervoso (Caps. 13 e 14; ver adiante). O volume sistólico é determinado por uma combinação de fatores, inclusive alguns intrínsecos ao próprio coração e outros fatores hemodinâmicos extrínsecos. Os fatores intrínsecos regulam a contratilidade do miocárdio através de $[\text{Ca}^{2+}]_i$ e ATP, e são sensíveis a vários fármacos e processos patológicos. Os fatores circulatórios extrínsecos incluem a elasticidade e o estado contrátil das artérias e veias, além do volume e da viscosidade do sangue, que determinam, em conjunto, a carga cardíaca (pré-carga e pós-carga). Os fármacos que influenciam estes fatores circulatórios são de fundamental importância no tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca. Eles são tratados no Capítulo 22.

CONTRATILIDADE E VIABILIDADE DO MIOCÁRDIO

O maquinário contrátil do músculo estriado do miocárdio é basicamente o mesmo que o do músculo estriado voluntário (Cap. 4). Envolve a ligação de Ca^{2+} à troponina C; isto muda a conformação do complexo da troponina, permitindo formação de pontes cruzadas da miosina com a actina e início da contração. A **levosimendana** (um fármaco utilizado para o tratamento de insuficiência cardíaca descompensada; Cap. 22) aumenta a força da contração cardíaca por ligação com a troponina C e sensibilização desta última à ação do Ca^{2+} .

Muitos efeitos medicamentosos sobre a contratilidade cardíaca podem ser explicados em termos de ações sobre a $[\text{Ca}^{2+}]_i$ através de efeitos sobre os canais de cálcio na membrana plasmática ou no retículo sarcoplasmático, ou sobre a bomba de Na^+/K^+ , que influencia indiretamente a bomba de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ (ver adiante). Outros fatores que afetam a força de contração são a disponibilidade de oxigênio e uma fonte de energia metabólica, tal como os ácidos graxos livres. O *atoramento* do miocárdio — disfunção contrátil que persiste depois de isquemia e reperfusão apesar da restauração do fluxo sanguíneo e ausência de necrose cardíaca — ainda não foi completamente entendido, mas pode ser clinicamente importante. Seu inverso é conhecido como *pré-condicionamento isquêmico*; isto se refere a uma melhora da capacidade de suportar isquemia após episódios isquêmicos prévios. Este estado potencialmente benéfico também poderia ser clinicamente importante. Há algumas evidências de que seja mediado por *adenosina* (Cap. 2), que se acumula quando há depleção de ATP. A adenosina exógena propicia proteção semelhante à causada pelo pré-condicionamento isquêmico, e o bloqueio dos receptores de adenosina impede o efeito protetor do pré-condicionamento (Gross & Auchampach, 2007). Há considerável interesse em desenvolver estratégias para minimizar os efeitos prejudiciais da isquemia enquanto se maximiza o pré-condicionamento.

CURVAS DE FUNÇÃO VENTRICULAR E INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

A força de contração do coração é determinada, em parte, por sua contratilidade intrínseca (que, como descrito anteriormente, depende da $[\text{Ca}^{2+}]_i$ e da disponibilidade de ATP), e, em parte, por fatores hemodinâmicos extrínsecos que afetam o volume diastólico final e, por isso, o comprimento das fibras musculares em repouso. O volume diastólico final é determinado pela pressão diastólica final, e seu efeito sobre o trabalho de batimento é expresso na lei de Frank-Starling do coração, que reflete uma propriedade inerente do sistema contrátil. A lei de Frank-Starling pode ser representada como curva de função ventricular (Fig. 21.4). A área dentro da curva pressão-volume durante o ciclo cardíaco fornece uma medida do trabalho de batimento ventricular. É dada, aproximadamente, pelo produto de volume sistólico pela pressão arterial média. Como Starling demonstrou, fatores extrínsecos ao coração afetam seu desempenho de vários modos, sendo particularmente importantes para o aumento de carga dois padrões de resposta.

1. Aumento da pressão de enchimento cardíaco (*pré-carga*), causado por aumento do volume sanguíneo ou por venoconstrição, aumenta o volume diastólico final ventricular. Isto aumenta o volume sistólico e, por isso, o débito cardíaco e a pressão arterial média. Tanto o trabalho cardíaco como o consumo cardíaco de oxigênio aumentam.
2. A constrição de vasos de resistência aumenta a *pós-carga*. O volume diastólico final e, por isso, o trabalho para o batimento ficam inicialmente inalterados, mas o trabalho de batimento constante em face da resistência vascular aumentada reduz o volume

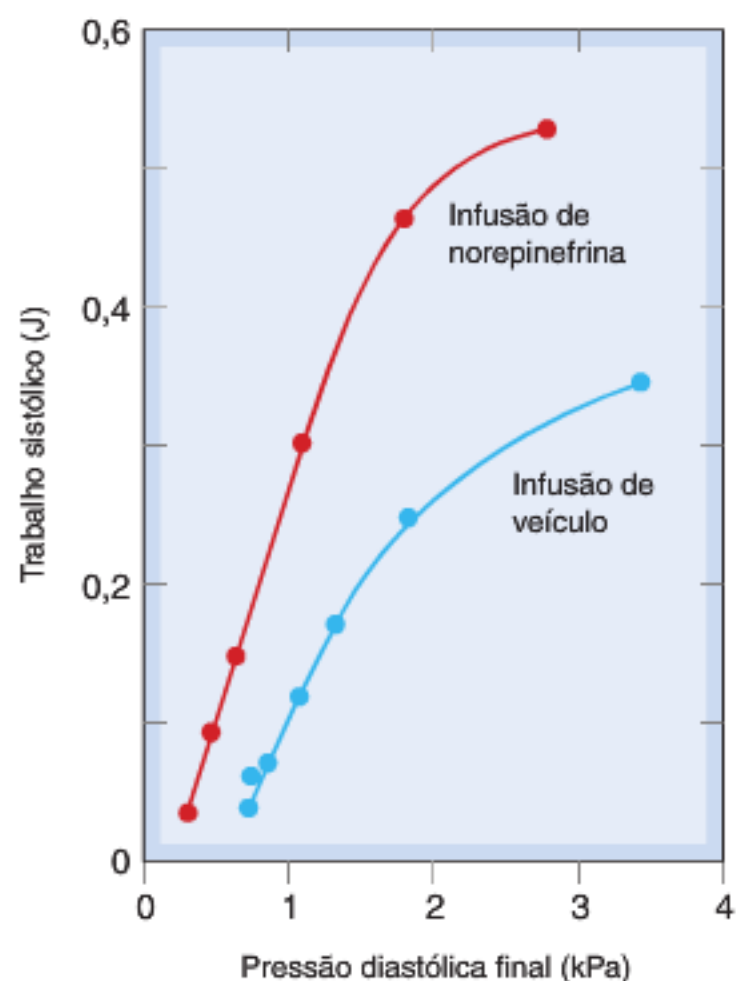


Fig. 21.4 Curvas de função ventricular no cão. A infusão de soro fisiológico aumenta o volume sanguíneo e, por isso, a pressão diastólica final. Isto aumenta o trabalho sistólico (controle "extrínseco"), aumentando a força de contração do coração. Esta relação é chamada curva de Starling. A norepinefrina tem uma ação direta sobre o coração (controle "intrínseco"), aumentando a inclinação da curva de Starling. (Redesenhado de Sarnoff S J et al. 1960 Circ Res 8:1108.)

sistólico e, portanto, aumenta o volume diastólico final. Isto, por sua vez, aumenta o trabalho de batimento até que o estado de equilíbrio seja restabelecido com aumento do volume diastólico final e o mesmo débito cardíaco que antes. Como acontece com a pré-carga aumentada, o trabalho cardíaco e o consumo cardíaco de oxigênio aumentam.

A pressão de enchimento ventricular normal é de apenas alguns centímetros de água, na parte íngreme da curva de função ventricular, de modo que um grande aumento do trabalho de batimento pode ser atingido com apenas um reduzido aumento da pressão de enchimento. O mecanismo de Starling tem papel discreto no controle do débito cardíaco em indivíduos saudáveis (p. ex., durante exercício), porque as alterações da contratilidade, principalmente em decorrência de alterações da atividade nervosa simpática, atingem a regulação necessária sem qualquer aumento da pressão de enchimento ventricular (Fig. 21.4). Diferentemente, o coração desnervado em pacientes que tenham recebido um transplante cardíaco depende do mecanismo de Starling para aumentar o débito cardíaco durante exercício.

Na insuficiência cardíaca o débito não é suficiente para satisfazer as necessidades do organismo. Nas fases iniciais isto ocorre somente quando a demanda aumenta durante o exercício, porém, mais tarde, com o avanço da doença, a insuficiência de débito manifesta-se também no repouso. Suas causas são muitas, mais comumente a cardiopatia isquêmica. Nos pacientes com insuficiência cardíaca (Cap. 22), o coração pode não ser capaz de oferecer tanto sangue quanto os tecidos precisam, mesmo quando sua contratilidade está aumentada por atividade simpática. Nestas condições a curva de função ventricular basal (*i. e.*, em repouso) fica muito deprimida e há uma reserva insuficiente no sentido de contratilidade extra que possa ser obtida por ati-

Contração miocárdica



- Os fatores controladores são:
 - contratilidade intrínseca do miocárdio
 - fatores circulatórios extrínsecos.
- A contratilidade do miocárdio depende, criticamente, do Ca^{2+} intracelular e, por isso, de:
 - entrada de Ca^{2+} através da membrana celular
 - armazenamento de Ca^{2+} no retículo sarcoplasmático.
- Os principais fatores que controlam a entrada de Ca^{2+} são:
 - atividade dos canais de cálcio controlados por voltagem
 - Na^+ intracelular, que afeta as trocas $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^+$
- Catecolaminas, glicosídeos cardíacos e outros mediadores e fármacos influenciam estes fatores.
- O controle extrínseco da contração cardíaca dá-se através da dependência do trabalho de batimento sobre o volume diastólico final, expresso na lei de Frank-Starling.
- O trabalho cardíaco é afetado, independentemente, pela pós-carga (*i. e.*, resistência periférica e complacência arterial) e pela pré-carga (*i. e.*, pressão venosa central).

vidade simpática para possibilitar que o débito cardíaco seja mantido durante exercício sem um grande aumento da pressão venosa central (Fig. 21.4). O edema de tecidos periféricos (aparente nos membros inferiores) e dos pulmões (causando falta de ar) é uma consequência importante da insuficiência cardíaca. É causado pelo aumento da pressão venosa e retenção de Na^+ (Cap. 22).

CONSUMO DE OXIGÊNIO PELO MIOCÁRDIO E FLUXO SANGÜÍNEO CORONARIANO

Relativamente às suas grandes necessidades metabólicas, o coração é um dos tecidos com pior perfusão no organismo. O fluxo coronariano é, em circunstâncias normais, estreitamente relacionado com o consumo de oxigênio pelo miocárdio, e ambos mudam dentro de uma faixa de quase 10 vezes entre as condições de repouso e o exercício máximo.

FATORES FISIOLÓGICOS

Os principais fatores fisiológicos que regulam o fluxo coronariano são:

- fatores físicos
- controle vascular por metabólitos
- controle neural e humoral.

Fatores físicos

Durante a sístole, a pressão exercida pelo miocárdio sobre os vasos que o atravessam é igual ou superior à pressão de perfusão, de modo que ocorre fluxo coronariano somente durante a diástole. A diástole é abreviada mais que a sístole durante a taquicardia, reduzindo o período disponível para perfusão do miocárdio. Durante a diástole, a pressão de perfusão efetiva é igual à diferença entre as pressões aórtica e ventricular (Fig. 21.5). Se a pressão aórtica diastólica cair ou se a pressão ventricular diastólica aumentar, a pressão de perfusão cairá (a menos que outros mecanismos de controle possam compensar), o mesmo ocorrendo com o fluxo sanguíneo coronariano. A estenose da valva aórtica reduz a pressão aórtica, mas aumenta a pressão do ventrículo esquerdo proximalmente à valva estreitada e costuma causar

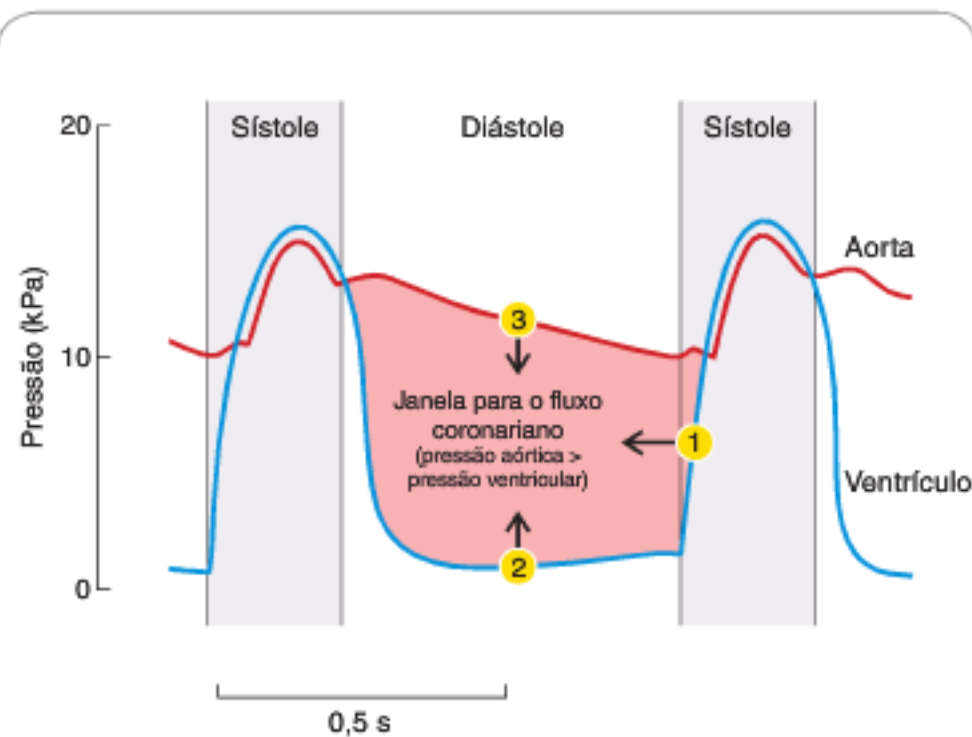


Fig. 21.5 Fatores mecânicos que afetam o fluxo sanguíneo coronariano. A "janela" para o fluxo coronariano pode ser diminuída por: (1) encurtamento da diástole, quando aumenta a frequência cardíaca; (2) aumento da pressão diastólica final ventricular; e (3) redução da pressão arterial diastólica.

precordialgia isquêmica (angina) mesmo na ausência de coronariopatia.

Controle vascular por metabólitos/mediadores

O controle vascular por metabólitos é o mecanismo mais importante pelo qual o fluxo coronariano é regulado. Uma redução da pressão parcial de oxigênio (PO_2) causa acentuada vasodilatação dos vasos coronarianos *in situ*, mas tem pouco efeito sobre tiras isoladas de artéria coronária. Isto sugere que seja uma alteração no padrão dos metabólitos produzidos pelas células miocárdicas, e não a alteração da PO_2 , em si, que controla o estado dos vasos coronarianos, sendo a *adenosina* uma candidata popular a metabólito dilatador (Cap. 16).

Controle neural e humoral

Os vasos coronarianos dispõem de densa inervação simpática, mas os nervos simpáticos (como as catecolaminas circulantes) exercem apenas um pequeno efeito direto sobre a circulação coronariana. Os grandes vasos coronarianos possuem receptores α -adrenérgicos que medeiam a vasoconstrição, enquanto os vasos menores têm receptores β_2 -adrenérgicos que têm efeito dilatador. Os vasos coronarianos também são inervados por nervos purinérgicos, peptidérgicos e nitrérgicos, e a inibição seletiva de nNOS reduz em cerca de um terço o fluxo sanguíneo coronariano basal em pacientes com artérias coronárias angiograficamente normais (Seddon *et al.*, 2009). As respostas coronárias vasculares à atividade mecânica e metabólica durante o exercício ou eventos patológicos sobrepujam os efeitos endócrinos e neurais.

CONTROLE AUTÔNOMO DO CORAÇÃO

As divisões simpática e parassimpática do sistema nervoso (Caps. 12-14) exercem, independentemente, um efeito tônico sobre o coração em repouso. Influenciam cada um dos aspectos da função cardíaca discutidos anteriormente, ou seja, a frequência e o ritmo, a contração, o metabolismo e o fluxo sanguíneo do miocárdio.

SISTEMA SIMPÁTICO

Os principais efeitos de atividade simpática sobre o coração são:

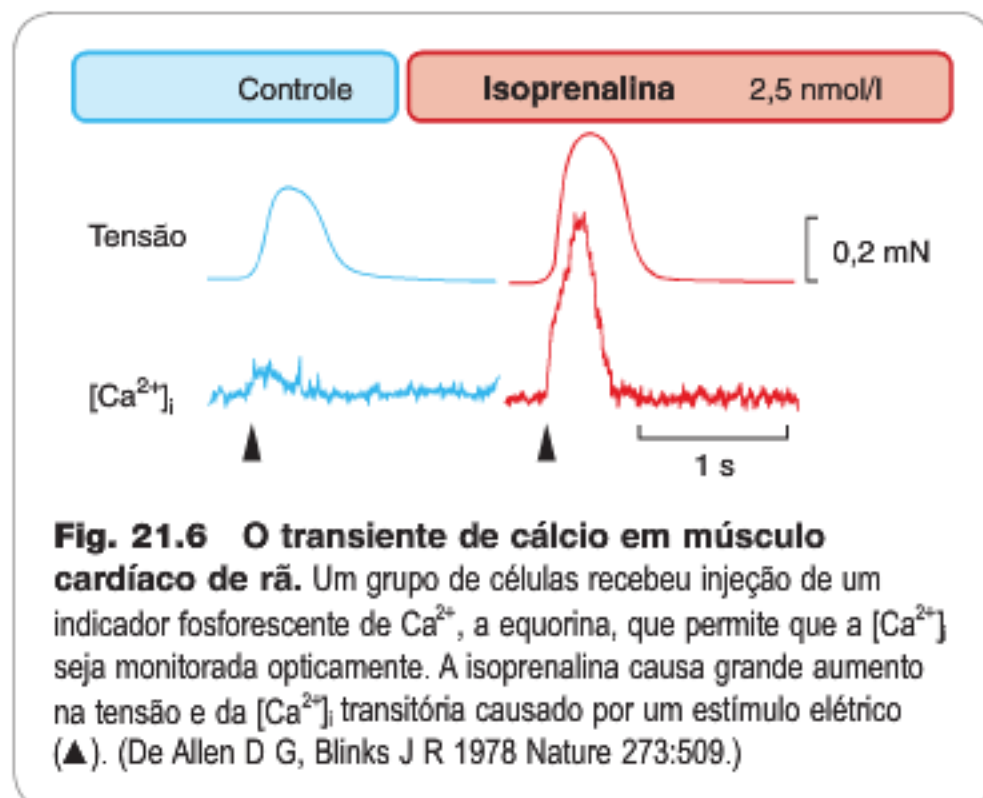


Fig. 21.6 O transiente de cálcio em músculo cardíaco de rã. Um grupo de células recebeu injeção de um indicador fosforescente de Ca^{2+} , a equorina, que permite que a $[Ca^{2+}]_i$ seja monitorada opticamente. A isoprenalina causa grande aumento na tensão e da $[Ca^{2+}]_i$ transitória causada por um estímulo elétrico (▲). (De Allen D G, Blinks J R 1978 Nature 273:509.)

Fluxo coronariano, isquemia e infarto

- Em relação ao consumo de oxigênio, o coração tem irrigação menor do que a maioria dos órgãos.
- O fluxo coronariano é controlado, principalmente, por:
 - fatores físicos, incluindo a pressão transmural durante a sístole
 - metabólitos vasodiladores.
- A inervação autônoma é de importância menor.
- A isquemia coronariana geralmente decorre de aterosclerose e causa angina. Isquemia súbita geralmente é causada por trombose e pode resultar em infarto do miocárdio.
- O espasmo coronariano pode causar angina (angina variante).
- A isquemia causa sobrecarga celular de Ca^{2+} e pode ser responsável por:
 - morte celular
 - arritmias.

- aumento da força de contração (efeito *inotrópico* positivo; Fig. 21.6)
- aumento da frequência cardíaca (efeito *cronotrópico* positivo; Fig. 21.7)
- aumento do *automatismo*
- repolarização e *restauração da função* após despolarização cardíaca generalizada
- redução da *eficiência* cardíaca (*i. e.*, o consumo de oxigênio aumenta mais que o trabalho cardíaco).

Estes efeitos todos resultam de ativação dos receptores β_1 -adrenérgicos. Os efeitos β_1 das catecolaminas sobre o coração, embora complexos, provavelmente ocorrem todos através de aumento do AMPc intracelular (Cap. 3). O AMPc ativa a proteína quinase A, que fosforila sítios nas subunidades α_1 dos canais de cálcio. Isto aumenta a probabilidade de que os canais se abram, aumentando a corrente de entrada de Ca^{2+} e, assim, a força de contração cardíaca (Fig. 21.6). A ativação dos receptores β_1 -adrenérgicos também aumenta a sensibilidade do maquinário contrátil ao Ca^{2+} , possivelmente pela fosforilação da troponina C; além disso, facilita a captura de Ca^{2+} pelo retículo sarcoplasmático, desse modo aumentando a quantidade de Ca^{2+} disponível para liberação pelo

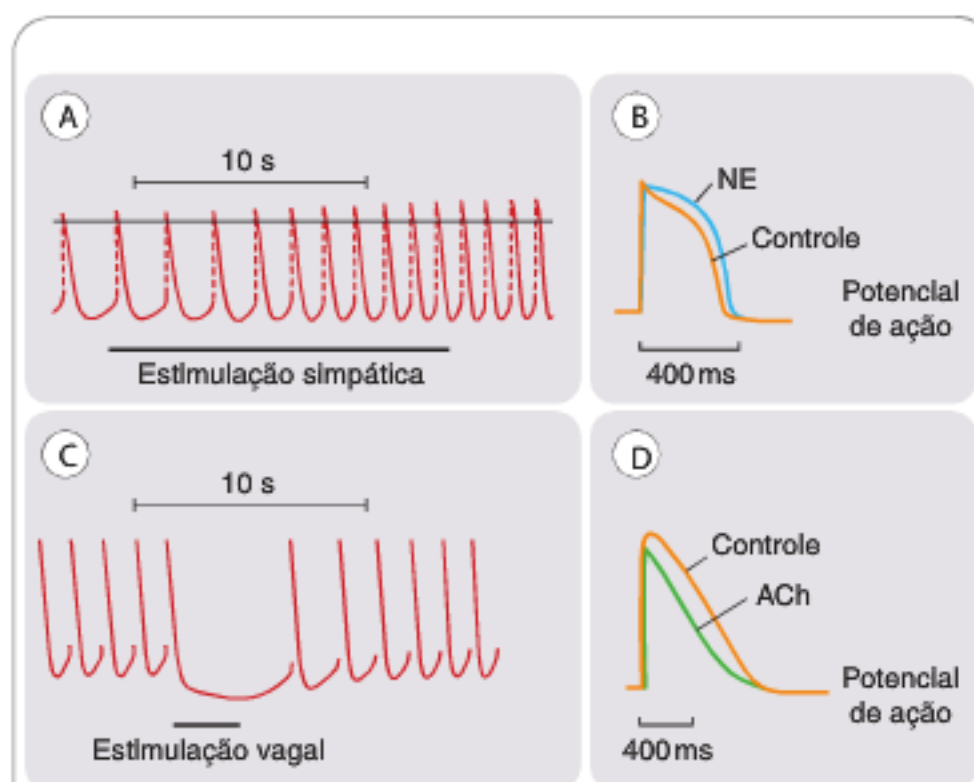


Fig. 21.7 Regulação autônoma do batimento cardíaco. [A] e [B]. Efeitos da estimulação simpática e da norepinefrina (NE). [C] e [D]. Efeitos da estimulação parassimpática e da acetilcolina (ACh). A estimulação simpática [A] aumenta a inclinação do potencial de marca-passo e aumenta a frequência cardíaca, enquanto a estimulação parassimpática [C] abole o potencial de marca-passo, hiperpolariza a membrana e para, temporariamente, o coração (seio venoso de rã). A NE [B] prolonga o potencial de ação, enquanto a ACh [D] o abrevia (átrio de rã). (De: [A] e [C] Hutter O F, Trautwein W 1956 J Gen Physiol 39: 715; [B] Reuter H 1974 J Physiol 242: 429; [D] Giles W R, Noble S J 1976 J Physiol 261: 103.)

potencial de ação. A resultante da ação das catecolaminas é elevar e tornar mais inclinada a curva de função ventricular (Fig. 21.4). O aumento da frequência cardíaca resulta de aumento da inclinação do potencial do marca-passo (Figs. 21.1 e 21.7A). O aumento da entrada de Ca^{2+} também aumenta o automatismo em razão do efeito da $[\text{Ca}^{2+}]_i$ sobre a corrente de entrada transitória, o que pode resultar em uma salva de potenciais de ação após um único estímulo (Fig. 21.2).

A ativação dos receptores β_1 -adrenérgicos repolariza o miocárdio lesado ou hipóxico por estímulo da bomba de Na^+/K^+ . Isso pode restaurar a função se tiver ocorrido assistolia após infarto do miocárdio, e a **epinefrina** é um dos fármacos mais importantes usados durante a parada cardíaca.

A redução da eficiência cardíaca pelas catecolaminas é importante porque significa que as necessidades de oxigênio do miocárdio aumentam. Isto limita o uso de agonistas β , como a epinefrina e a **dobutamina** para choque circulatório (Cap. 22). O infarto do miocárdio ativa a divisão simpática do sistema nervoso (Fig. 21.8), provocando o efeito indesejável de aumentar as necessidades de oxigênio do miocárdio comprometido.

SISTEMA PARASSIMPÁTICO

A atividade parassimpática produz efeitos que são, em geral, opostos aos da ativação simpática. No entanto, contrastando com a atividade simpática, a divisão parassimpática do sistema nervoso tem pouco efeito sobre a contratilidade; seus efeitos principais são sobre a frequência e o ritmo, ou seja:

- diminuição da frequência cardíaca e redução do automatismo
- inibição da condução AV.

Estes efeitos resultam da ocupação de receptores muscarínicos (M_2) da acetilcolina, que são abundantes em tecido nodal e atrial, mas esparsos nos ventrículos. Estes receptores são acoplados, negativamente, à adenilil ciclase e, deste modo,

Controle autônomo do coração



- A atividade simpática, atuando através dos receptores β_1 -adrenérgicos aumenta a frequência, a contratilidade e o automatismo cardíacos, mas reduz a eficiência cardíaca (com relação ao consumo de oxigênio).
- Os receptores β_1 -adrenérgicos atuam por aumento da formação de AMPc, o que aumenta as correntes de Ca^{2+} .
- A atividade parassimpática, atuando através dos receptores muscarínicos M_2 , causa diminuição da frequência cardíaca, diminuição da força de contração (somente dos átrios) e inibição da condução atrioventricular.
- Os receptores M_2 inibem a formação de AMPc e também abrem os canais de potássio, causando hiperpolarização.

reduzem a formação de AMPc, atuando para inibir a abertura dos canais de Ca^{2+} tipo L e reduzir a corrente lenta de Ca^{2+} , em oposição aos receptores β_1 -adrenérgicos. Os receptores M_2 também abrem um canal de potássio (chamado K_{ACh}). O resultante aumento da permeabilidade ao K^+ produz uma corrente hiperpolarizante que se opõe à corrente de entrada de marca-passo, tornando o coração mais lento e reduzindo o automatismo (Fig. 21.7C). A atividade vagal em geral aumenta durante o infarto do miocárdio, estando vinculada tanto à estimulação vagal aferente como ao efeito colateral dos opioides usados no controle da dor; além disso, os efeitos parassimpáticos são importantes na predisposição a arritmias agudas.

A estimulação vagal diminui a força de contração dos átrios, em associação com acentuado encurtamento do potencial de ação (Fig. 21.7D). O aumento da permeabilidade ao K^+ e a redução da corrente de Ca^{2+} contribuem, ambos, para o bloqueio de condução no nó AV, onde a propagação depende da corrente de Ca^{2+} . O potencial de ação atrial mais curto reduz o período refratário, o que pode levar a arritmias reentrantes. Os vasos coronarianos não possuem inervação colinérgica; consequentemente, a divisão parassimpática do sistema nervoso tem pouco efeito sobre o tônus das artérias coronárias (Cap. 13).²

PEPTÍDEOS NATRIURÉTICOS CARDÍACOS

Os peptídeos natriuréticos cardíacos são uma família importante de mediadores (para revisão, ver Potter *et al.*, 2009). As células atriais contêm grânulos secretores e armazenam e liberam *peptídeo natriurético atrial* (ANP, do inglês, *atrial natriuretic peptide*). Este tem efeitos pronunciados sobre o rim e o sistema vascular. A liberação de ANP ocorre durante sobrecarga de volume em resposta ao estiramento dos átrios, e a infusão intravenosa de soro fisiológico é suficiente para estimular sua liberação. O peptídeo natriurético B (BNP) é liberado do músculo ventricular e se opõe à fibrose vascular; sua concentração plasmática é aumentada em pacientes com insuficiência cardíaca e é usada como auxiliar no diagnóstico. O peptídeo natriurético C (CNP) é armazenado no endotélio e, juntamente com as ações vasculares, influencia o desenvolvimento dos ossos longos.

Os principais efeitos dos peptídeos natriuréticos são aumentar a eliminação de Na^+ e água pelo rim; relaxar a

²O Criador, contudo, atenciosamente forneceu um endotélio coronariano com receptores muscarínicos ligados à síntese de óxido nítrico (Cap. 20), presumivelmente para deleite dos farmacologistas vasculares.

musculatura lisa vascular (exceto arteríolas eferentes dos glomerúlos renais; ver adiante); aumentar a permeabilidade vascular; e inibir a liberação e/ou ações de vários hormônios e mediadores, incluindo aldosterona, angiotensina II, endotelina e hormônio antidiurético. Exercem seus efeitos por combinação com receptores de membrana (receptores de peptídeo natriurético, NPRs, que existem em pelo menos dois subtipos, designados A e B).³

Tanto o receptor NPR-A como o NPR-B incorporam um centro guanilil ciclase catalítico (Cap. 3) que, quando ativado, aumenta o GMPc intracelular. Os nitratos orgânicos (ver adiante) e o óxido nítrico derivado do endotélio (Cap. 20) agem de maneira similar, apesar de interagirem com a guanilil ciclase solúvel, e não com aquela ligada em membrana. As arteríolas aferentes glomerulares renais dilatam-se por efeito do ANP, mas as arteríolas eferentes contraem-se e, portanto, a pressão de filtração aumenta, levando a aumento da filtração glomerular e da eliminação de Na⁺. Em outros territórios, os peptídeos natriuréticos causam relaxamento vascular e reduzem a pressão arterial. Seu potencial terapêutico, que permanece controverso (ver o recente comentário editorial de Richards, 2009) é considerado no Capítulo 22.

CARDIOPATIA ISQUÊMICA

Os depósitos ateromatosos são universais nas artérias coronárias dos adultos que vivem em países desenvolvidos. São assintomáticos na maior parte da história natural da doença (Cap. 23), mas podem progredir insidiosamente, culminando em infarto agudo do miocárdio e suas complicações, incluindo arritmia e insuficiência cardíaca. Detalhes sobre cardiopatia isquêmica estão além do interesse deste livro e relatos excelentes estão disponíveis (p. ex., Braunwald, 2005) para os que buscam informações patológicas e clínicas. Aqui, simplesmente preparamos a cena para compreender o lugar dos fármacos que afetam a função cardíaca no tratamento desta mais comum das formas de cardiopatia.

Consequências importantes da aterosclerose coronariana incluem:

- angina (precordialgia causada por isquemia cardíaca)
- infarto do miocárdio.

ANGINA

Ocorre angina quando a oferta de oxigênio ao miocárdio é insuficiente para suas necessidades. A dor tem distribuição característica no peito, membro superior e pescoço e é ocasionada por esforço físico, frio ou agitação. Ocorre um tipo semelhante de dor no músculo esquelético quando se faz que ele contraia enquanto sua irrigação é interrompida, e Lewis mostrou, há muitos anos, que fatores químicos liberados pelo músculo isquêmico são os responsáveis. Possíveis candidatos incluem K⁺, H⁺ e adenosina (Cap. 16), todos eles sensibilizando ou estimulando os nociceptores (Cap. 41). É possível que o mesmo mediador que causa vasodilatação coronariana seja responsável, em concentração mais alta, por iniciar a dor.

³A nomenclatura dos peptídeos natriuréticos e de seus receptores é peculiarmente obtusa. Os peptídeos são denominados "A" de atrial, "B" de cérebro (*brain*) – apesar de estarem presentes, principalmente, no ventrículo cardíaco – e "C" pela sequência A, B, C...; os receptores (NPRs) são denominados NPR-A, que se liga, preferencialmente, ao ANP; NPR-B, que se liga, preferencialmente, ao peptídeo natriurético C; e NPR-C para receptor de "depuração" (*clearance*) porque, até recentemente, a depuração através de captação celular e degradação por enzimas lisossômicas era a única função conhecida deste sítio de ligação.

Clinicamente são reconhecidos três tipos de angina: estável, instável e variante.

Angina estável. Esta é uma precordialgia previsível pelo esforço físico. É produzida por um aumento da demanda sobre o coração e causada por um estreitamento fixo dos vasos coronarianos, quase sempre por ateroma. A terapia sintomática é direcionada para alterar o trabalho cardíaco usando nitratos orgânicos, β -bloqueadores e/ou antagonistas do cálcio (como descrito adiante), juntamente com o tratamento da doença ateromatosa subjacente, geralmente incluindo uma estatina (Cap. 23) e profilaxia contra trombose com um antiagregante plaquetário, geralmente a **aspirina** (Cap. 24).

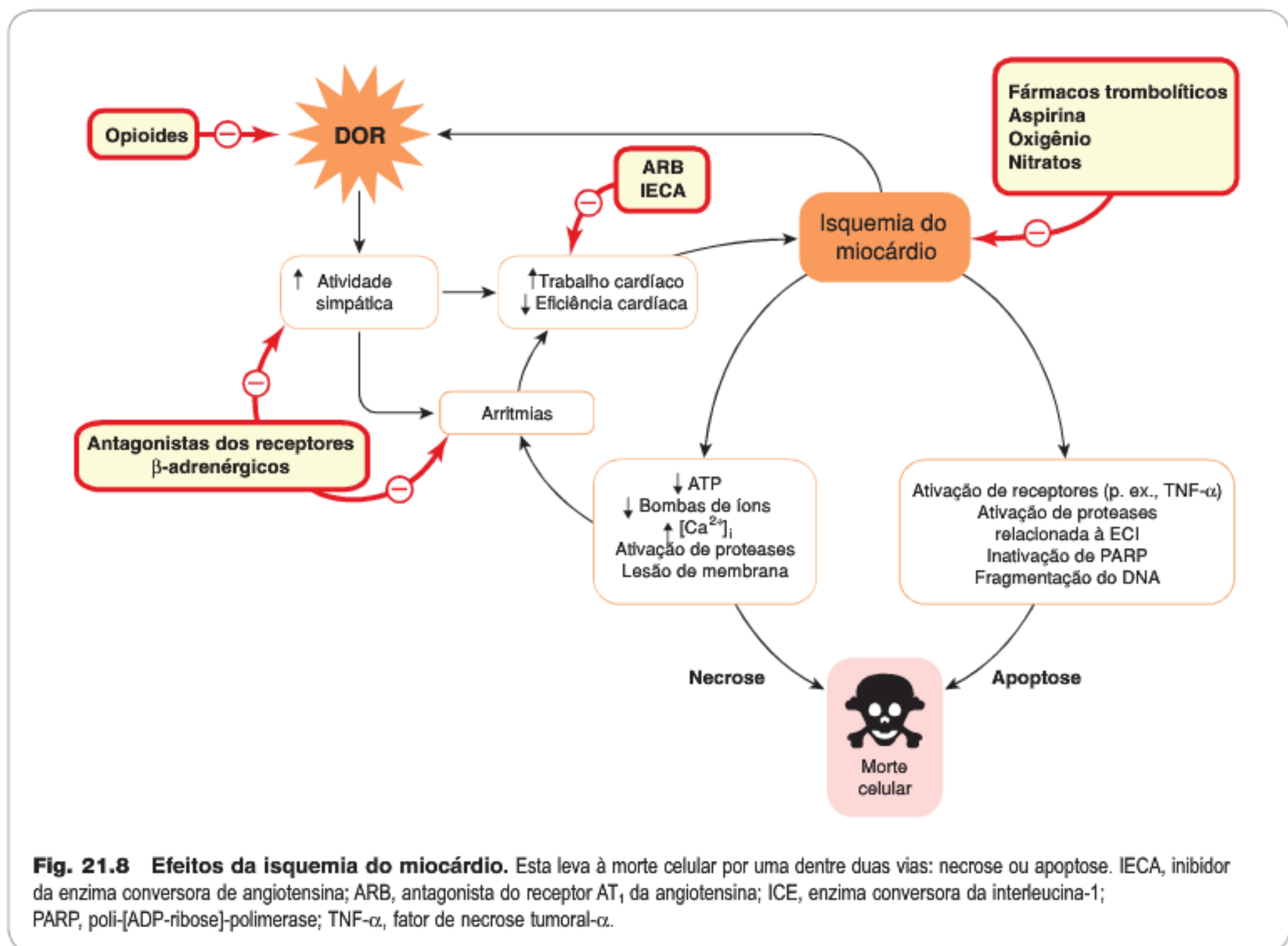
Angina instável. Esta se caracteriza por dor que ocorre com, cada vez menos, esforço físico, culminando em dor em repouso. A patologia é semelhante à envolvida no infarto do miocárdio, a saber, trombo de plaquetas e fibrina associado a uma placa ateromatosa rota, mas sem oclusão completa do vaso. O tratamento é o mesmo usado para infarto do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST do cardiograma. Os fármacos anticoagulantes (aspirina e/ou um antagonista ADP como **clopidogrel** ou **prasugrel**) reduzem o risco de infarto do miocárdio nesta situação, e a **heparina** e os antagonistas dos receptores de glicoproteínas plaquetárias fazem um acréscimo a este benefício (Cap. 24) à custa de maior risco de hemorragia, e os nitratos orgânicos aliviam a dor isquêmica.

Angina variante. Esta é incomum; ocorre em repouso e é causada por espasmo coronariano, novamente em geral associada à doença ateromatosa. A terapia é com vasodiladores coronarianos (p. ex., nitratos orgânicos, antagonistas do cálcio).

INFARTO DO MIOCÁRDIO

Ocorre infarto do miocárdio quando uma artéria coronária é bloqueada por trombo. O evento pode ser fatal e é causa comum de morte, geralmente em decorrência de insuficiência mecânica do ventrículo ou por arritmia. Os miócitos cardíacos dependem do metabolismo aeróbico. Se a oferta de oxigênio continuar abaixo de um valor crítico, sobrevém uma sequência de eventos que levam à morte celular (por necrose ou apoptose) (o Cap. 5 traz um relato mais completo sobre apoptose), detectada clinicamente pela elevação da **troponina** circulante (marcador padrão-ouro da lesão do miocárdio). As sequências que levam da oclusão vascular à morte celular através das duas vias estão ilustradas na Figura 21.8. Não se conhece a importância relativa da necrose e da apoptose na morte das células miocárdicas em situações clinicamente distintas, mas sugere-se que a apoptose possa ser um processo adaptativo em regiões hipoperfundidas, sacrificando alguns miócitos prejudicados, mas evitando, assim, o distúrbio da função de membrana e o risco de arritmia inerente à necrose. Em consequência, atualmente é incerto o benefício clínico de promover ou inibir esta via com recursos farmacológicos.

Um intuito terapêutico importante é a prevenção de dano isquêmico irreversível após um episódio de trombose coronariana. O essencial é abrir artéria obstruída, e é importante que isso seja prontamente conseguido, independente da maneira de fazê-lo. Caso logisticamente possível, a angioplastia (realizada utilizando um cateter com um balão inflável próximo da extremidade, com um antagonista da glicoproteína IIb/IIIa – ver Capítulo 24 – para evitar a reobstrução) é mais eficaz do que os fármacos trombolíticos. Os principais medicamentos (Fig. 21.8) incluem fármacos que melhoram a função cardíaca através da manutenção da oxigenação e redução do trabalho cardíaco, assim como os utilizados para o tratamento da dor e prevenção de trombose posterior. São utilizados em combinação, e compreendem:



- combinações de fármacos trombolíticos, antiplaquetários (aspirina e clopidogrel) e antitrombóticos (uma preparação de heparina) para abrir a artéria bloqueada e impedir a reoclusão (Cap. 24)
- oxigênio se há hipóxia arterial
- opioides (administrados juntamente com um antiemético) para prevenir a dor e reduzir a atividade simpática excessiva
- nitrato orgânico
- β -bloqueadores
- inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECAs) ou bloqueadores do receptor AT₁ da angiotensina (BRAs) (Cap. 22).

Os antagonistas dos receptores β -adrenérgicos reduzem o trabalho cardíaco e, assim, as necessidades metabólicas do coração, e são usados assim que o paciente está estável. Os ECAs e BRAs também reduzem o trabalho cardíaco e melhoraram a sobrevivência ao abrirem a artéria coronária (com angioplastia ou fármaco trombolítico) e tratamento antiplaquetário.

FÁRMACOS QUE AFETAM A FUNÇÃO CARDÍACA

Os fármacos com ação importante sobre o coração podem ser divididos em três grupos.

1. *Fármacos que afetam diretamente as células do miocárdio.* Estes incluem:
 - neurotransmissores autônomos e fármacos relacionados
 - antiarrítmicos

- glicosídeos cardíacos e outros fármacos inotrópicos
 - fármacos e hormônios variados; estes são tratados em outros capítulos (p. ex., **doxorubicina**, Cap. 55; tiroxina, Cap. 33; glucagon, Cap. 30).
2. *Fármacos que afetam indiretamente a função cardíaca.* Estes têm ações em outras partes do sistema vascular. Alguns antianginosos (p. ex., nitratos) caem nesta categoria, assim como a maioria dos fármacos usados no tratamento da insuficiência cardíaca (p. ex., diuréticos e IECAs).
 3. *Antagonistas do cálcio.* Estes afetam a função cardíaca por ação direta sobre as células do miocárdio e, também, indiretamente, por relaxamento da musculatura lisa vascular.

FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS

Vaughan Williams propôs, em 1970, uma classificação de antiarrítmicos com base em seus efeitos eletrofisiológicos. Este é um bom início para discutir mecanismos, embora muitos fármacos úteis não se encaixem nesta classificação (Tabela 21.1). Além disso, o tratamento de emergência de arritmias graves geralmente se faz por meios físicos (p. ex., marca-passo ou cardioversão elétrica por aplicação de um choque de corrente direta ao tórax ou através de um aparelho implantado), e não por fármacos.

Existem quatro classes (Tabela 21.2):

- Classe I: fármacos que bloqueiam canais de sódio sensíveis a voltagem. São subdivididos em: Ia, Ib e Ic (ver adiante).
- Classe II: antagonistas dos receptores β -adrenérgicos.

Tabela 21.1 Antiarrítmicos não classificados no sistema de Vaughan Williams

Fármaco	Uso
Atropina	Bradicardia sinusal
Epinefrina (adrenalina)	Parada cardíaca
Isoprenalina	Bloqueio cardíaco
Digoxina	Fibrilação atrial rápida
Adenosina	Taquicardia supraventricular
Cloreto de cálcio	Taquicardia ventricular por hipercalemia
Cloreto de magnésio	Fibrilação ventricular, toxicidade pela digoxina

Tabela 21.2 Resumo dos antiarrítmicos (Classificação de Vaughan Williams)

Classe	Exemplo(s)	Mecanismo
Ia	Disopirâmida	Bloqueio de canais de sódio (dissociação intermediária)
Ib	Lidocaína	Bloqueio de canais de sódio (dissociação rápida)
Ic	Flecainida	Bloqueio dos canais de sódio (dissociação lenta)
II	Propranolol	Antagonismo dos receptores β -adrenérgicos
III	Amiodarona, sotalol	Bloqueio de canais de potássio
IV	Verapamil	Bloqueio de canais de cálcio

- Classe III: fármacos que prolongam, substancialmente, o potencial de ação cardíaco.
- Classe IV: antagonistas do cálcio.

A Figura 21.9 mostra a fase do potencial de ação em que cada uma dessas classes de fármaco tem seu principal efeito.

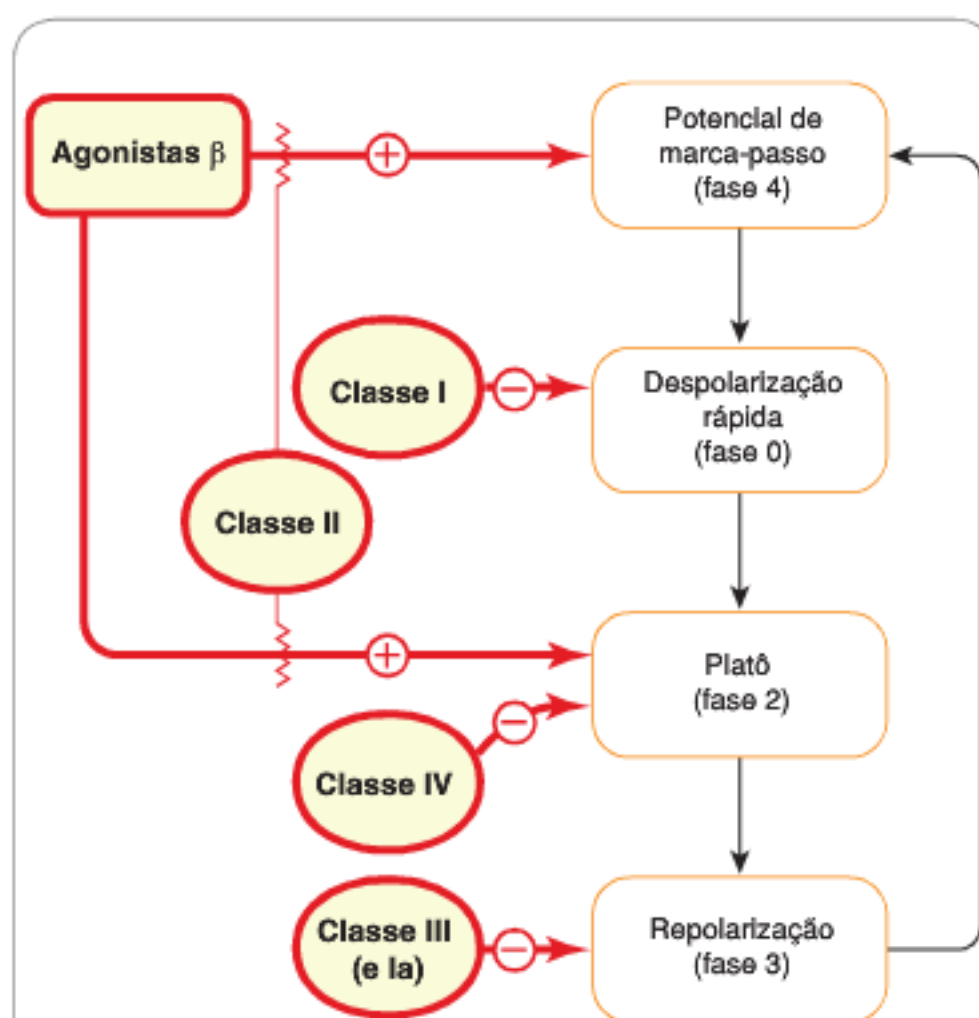
MECANISMOS DE AÇÃO

Fármacos da classe I

Os fármacos da classe I bloqueiam os canais de sódio, assim como o fazem os anestésicos locais, ligando-se a sítios na subunidade α (Caps. 4 e 42). Como isto inibe a propagação do potencial de ação em muitas células excitáveis, é denominado atividade “estabilizadora de membrana”, termo que é melhor evitar agora que o mecanismo iônico já foi compreendido. O efeito característico sobre o potencial de ação é reduzir a velocidade máxima de despolarização durante a fase 0.

A razão para a subdivisão destes fármacos em classes Ia, Ib e Ic é que os mais antigos, **quinidina** e **procaïnâmica** (classe Ia), têm efeitos diferentes de muitos dos fármacos desenvolvidos mais recentemente, embora todos compartilhem o mesmo mecanismo básico de ação. Uma explicação parcial para estas diferenças funcionais vem de estudos eletrofisiológicos sobre as características do bloqueio de canais de sódio produzido por diferentes fármacos da classe I.

O conceito central é de *bloqueio de canais uso-dependentes*. É esta característica que possibilita que todos os fármacos da

**Fig. 21.9** Efeitos dos antiarrítmicos sobre as diferentes fases (como definidas na Fig. 21.1) do potencial de ação cardíaco.

classe I bloqueiem a estimulação de alta frequência do miocárdio que ocorre nas taquiarritmias, sem impedir que o coração bata em frequências normais. Os canais de sódio existem em três estados funcionais distintos: repouso, aberto e refratário (Cap. 4). Os canais mudam rapidamente do repouso para abertos em resposta à despolarização; isto é conhecido como *ativação*. A despolarização mantida, como no músculo isquêmico, faz com que os canais mudem mais lentamente de abertos para refratários (*inativação*), e a membrana precisa, então, ser repolarizada por algum tempo para restauração do canal ao estado de repouso antes que possa ser ativada novamente. Os fármacos da classe I se ligam aos canais, mais fortemente, quando estão no estado aberto ou refratário, e com menos força aos canais no estado em repouso. Sua ação, portanto, mostra a propriedade de “dependência do uso” (i. e., quanto mais frequentemente os canais são ativados, maior o grau de bloqueio produzido).

Os fármacos da classe Ib, por exemplo a **lidocaína**, associam-se e desassociam-se rapidamente no decorrer de tempo do batimento cardíaco normal. O fármaco liga-se a canais abertos durante a fase 0 do potencial de ação (afetando muito pouco a velocidade de elevação, mas deixando muitos dos canais bloqueados no momento em que o potencial de ação chega ao pico). Ocorre dissociação no momento do potencial de ação seguinte, desde que o ritmo cardíaco seja normal. Um batimento prematuro, contudo, será abortado porque os canais ainda estão bloqueados. Além disso, os fármacos da classe Ib se ligam, seletivamente, aos canais refratários, e, deste modo, bloqueiam, preferencialmente, quando as células estão despolarizadas, por exemplo, na isquemia.

Os fármacos da classe Ic, como a **flecainida** e a **encainida**, associam-se e dissociam-se muito mais lentamente, chegando assim a um nível de equilíbrio que não varia de forma apreciável durante o ciclo cardíaco. A condução é acentuadamente inibida através do sistema His-Purkinje.

A classe Ia, que é o grupo mais antigo (p. ex., **quinidina**, **procaïnâmica**, **disopirâmida**), encontra-se a meio caminho em suas propriedades entre Ib e Ic, mas, além do mais, prolonga a repolarização, se bem que menos acentuadamente que os fármacos da classe III (ver adiante).

Fármacos da classe II

Os fármacos da classe II compreendem os antagonistas dos receptores β -adrenérgicos* (p. ex., **metoprolol**).

A epinefrina pode causar arritmias por seus efeitos sobre o potencial de marca-passo e sobre a corrente lenta de entrada de Ca^{2+} (ver anteriormente). As arritmias ventriculares após infarto do miocárdio são decorrentes, em parte, do aumento da atividade simpática (Fig. 21.8), fornecendo uma fundamentação para usar β -bloqueadores nesta situação. A condução AV depende, criticamente, da atividade simpática; os β -bloqueadores aumentam o período refratário do nó AV e podem, portanto, impedir crises recorrentes de taquicardia supraventricular (TSV). Os β -bloqueadores também são usados para prevenir crises paroxísticas de fibrilação atrial quando estas ocorrem em situação de ativação simpática.

Fármacos da classe III

A categoria da classe III baseou-se, originalmente, no comportamento incomum de um único fármaco, a **amiodarona** (ver adiante), embora outros, com propriedades semelhantes (p. ex., **sotalol**), já tenham sido descritos. Tanto a amiodarona como o sotalol têm mais de um mecanismo de ação antiarrítmica. A característica especial que os define como fármacos da classe III é que prolongam, substancialmente, o potencial de ação cardíaco. O mecanismo deste efeito não foi ainda inteiramente compreendido, mas envolve bloqueio de alguns dos canais de potássio envolvidos na repolarização cardíaca, incluindo o retificador (tardio) de saída. O prolongamento do potencial de ação aumenta o período refratário, sendo responsável por atividade antiarrítmica potente e variada, por exemplo, interrompendo taquicardias reentrantes e suprimindo atividade ectópica. No entanto, todos os fármacos que prolongam o potencial de ação cardíaco (detectado clinicamente como intervalo QT prolongado no ECG; ver anteriormente) podem, paradoxalmente, ter também efeitos *pró-arrítmicos*, notavelmente uma forma polimórfica de taquicardia ventricular chamada (um tanto extravagantemente) *torsade de pointes* (porque se diz que o aspecto do traçado do ECG lembra esta sequência de balé). Isto ocorre, particularmente, em pacientes que estão tomando outros fármacos que podem prolongar o QT, incluindo vários antipsicóticos; aqueles com distúrbios eletrolíticos envolvidos em repolarização (p. ex., hipocalcemia, hipercalcemia); ou indivíduos com QT prolongado hereditário (síndrome de Ward-Romano).⁴ O mecanismo da arritmia não foi ainda completamente elucidado; as possibilidades incluem aumento da dispersão da repolarização (*i. e.*, falta de homogeneidade espacial) e aumento da entrada de Ca^{2+} durante o potencial de ação prolongado, levando a aumento da pós-despolarização.

Fármacos da classe IV

Os agentes da classe IV atuam bloqueando canais de cálcio sensíveis à voltagem. Os fármacos da classe IV em uso terapêutico para arritmias (p. ex., **verapamil**) atuam sobre os canais do tipo L. Os fármacos da classe IV tornam mais lenta

a condução nos nós AS e AV, onde a propagação do potencial de ação depende da corrente de entrada lenta de Ca^{2+} , tornando mais lento o coração e extinguindo a TSV por meio de bloqueio AV parcial. Abreviam o platô do potencial de ação e reduzem a força de contração. A redução da entrada de Ca^{2+} reduz a pós-despolarização e, deste modo, suprime os batimentos ectópicos prematuros. Em contraste, os bloqueadores dos canais de cálcio do tipo L que atuam principalmente na musculatura lisa vascular (p. ex., **nifedipino**) indiretamente aumentam o tônus simpático através de seu efeito hipotensivo e, portanto, na realidade podem provocar taquiarritmias.

DETALHES DOS FÁRMACOS INDIVIDUAIS

Quinidina, procainamida e disopirâmida (classe Ia)

Quinidina e **procainamida** são farmacologicamente semelhantes. Seu principal interesse agora é histórico. A **disopirâmida** se assemelha à quinidina, inclusive em seus acentuados efeitos atropínicos, que resultam em visão embaçada, boca seca, constipação e retenção urinária. Tem mais ação inotrópica negativa do que a quinidina, porém é menos provável que cause reações de hipersensibilidade.

Lidocaína (classe Ib)

A **lidocaína**, também bem conhecida como anestésico local (Cap. 42), é administrada por infusão intravenosa no tratamento e prevenção de arritmias ventriculares em consequência imediata de infarto do miocárdio. É quase inteiramente extraída da circulação porta por metabolismo hepático de primeira passagem (Cap. 9) e, portanto, não tem utilidade quando administrada por via oral. Sua meia-vida plasmática é normalmente de cerca de 2 horas, mas sua eliminação fica mais lenta se o fluxo sanguíneo hepático for reduzido, por exemplo, por redução do débito cardíaco após infarto do miocárdio ou por fármacos que reduzam a contratilidade cardíaca (p. ex., antagonistas de receptores β -adrenérgicos). A dosagem precisa ser apropriadamente reduzida para impedir acúmulo e toxicidade. De fato, sua depuração tem sido usada para estimar-se o fluxo sanguíneo hepático, análogo ao uso da depuração de ácido *para-amino-hipúrico* para medir o fluxo sanguíneo renal.

Os efeitos adversos da lidocaína são causados principalmente por suas ações sobre o sistema nervoso central e incluem sonolência, desorientação e convulsões. Em razão de sua meia-vida relativamente curta, a concentração plasmática pode ser ajustada de maneira razoavelmente rápida, variando-se a taxa de infusão.

A **fenitoína** (um antiepiléptico, Cap. 44) age de maneira similar, mas não é mais usada no tratamento da arritmia.

Flecainida e encainida (classe Ic)

A **flecainida** e a **encainida** suprimem extrassístoles. Têm ação prolongada e reduzem a frequência das extrassístoles ventriculares quando administradas por via oral. No entanto, em ensaios clínicos aumentam a incidência de morte súbita associada à fibrilação ventricular depois de infarto do miocárdio, de modo que já não são usadas nesta situação. Este resultado contraproducente teve profundo impacto sobre o modo pelo qual os médicos e instituições que aprovam os fármacos veem o uso de desfechos intermediários aparentemente razoáveis (neste caso, a redução da frequência das extrassístoles ventriculares) como evidência de eficácia em ensaios clínicos. Atualmente, o principal uso da flecainida é em profilaxia de fibrilação atrial paroxística.

Antagonistas de receptores β -adrenérgicos (classe II)

Os mais importantes antagonistas β -adrenérgicos são descritos no Capítulo 14. Seu uso clínico para distúrbios do ritmo é mostrado no quadro clínico. O **propranolol**, como vários

*Nota da Revisão Científica: Mais usualmente denominados, entre nós, " β -bloqueadores".

⁴Uma menina de 3 anos de idade começou a ter perdas temporárias da consciência, cuja frequência diminuiu com a idade. O ECG revelou prolongamento do intervalo QT. Aos 18 anos, perdeu a consciência quando estava correndo para pegar um ônibus. Aos 19 anos, ficou muito emocionada como participante de uma plateia de um programa de televisão ao vivo e teve morte súbita. Na atualidade, a base molecular deste raro distúrbio hereditário já é conhecida: ele é causado por uma mutação no gene que codifica um canal de potássio particular – denominado *HERG* – ou de outro gene, *SCN5A*, que codifica o canal de sódio e cujo desarranjo acarreta perda da inativação da corrente de Na^+ (ver Welsh & Hoshi 1995, para comentários).

Usos clínicos dos antiarrítmicos da classe I



- **Classe Ia** (p. ex., **disopirâmida**)
 - arritmias ventriculares
 - prevenção de fibrilação atrial paroxística recorrente desencadeada por hiperatividade vagal.
- **Classe Ib** (p. ex., **lidocaína** intravenosa)
 - tratamento e prevenção de taquicardia ventricular e fibrilação ventricular durante e imediatamente após infarto do miocárdio.
- **Classe Ic**
 - prevenção de fibrilação atrial paroxística (flecainida)
 - taquiarritmias recorrentes associadas a vias de condução anormais (p. ex., síndrome de Wolff-Parkinson-White).

Usos clínicos dos antiarrítmicos da classe II (p. ex., propranolol, timolol)



- Redução da mortalidade após infarto do miocárdio.
- Impedir a recorrência de taquiarritmias (p. ex., fibrilação atrial paroxística) provocada por aumento da atividade simpática.

outros fármacos deste tipo, tem certa ação de classe I além de bloquear os receptores β -adrenérgicos. Isto pode contribuir para seus efeitos antiarrítmicos, embora provavelmente não muito, porque um isômero com pouca atividade β -antagonista tem pouca atividade antiarrítmica, apesar de atividade semelhante como agente da classe I.

Os efeitos adversos são descritos no Capítulo 14, sendo os mais importantes a piora de broncoespasmo nos pacientes com asma, um efeito inotrópico negativo, bradicardia e fadiga. Esperava-se que o uso de fármacos seletivos β_1 (p. ex., **metoprolol**, **atenolol**) reduzisse o risco de broncoespasmo, mas sua seletividade é insuficiente para atingir este objetivo na prática clínica, embora a conveniência da ingestão uma vez ao dia, de vários destes fármacos, tenha levado a seu uso generalizado em pacientes sem doença pulmonar.

Classe III

A **amiodarona** é altamente eficaz para suprimir arritmias (ver o quadro clínico). Como com outros fármacos que interferem na repolarização cardíaca, é importante monitorar as concentrações plasmáticas de eletrólitos (especialmente de K^+) durante seu uso para evitar precipitação de *torsades de pointes*. Infelizmente, há várias peculiaridades complicando o seu uso. Liga-se extensamente nos tecidos, tem meia-vida de eliminação longa (10-100 dias) e se acumula no organismo durante doses repetidas. Por essa razão, usa-se dose de ataque, e para arritmias que coloquem a vida em risco, é dada por via intravenosa através de uma veia central (causa flebite se administrada em um vaso periférico). Os efeitos adversos são numerosos e importantes; incluem *rashes* cutâneos fotossensíveis e um distúrbio de coloração cinza-azulada da pele; anormalidades da tireoide (hipo e hipertireoidismo, em conexão com seu alto conteúdo de iodo); fibrose

Usos clínicos dos antiarrítmicos da classe III



- **Amiodarona**: taquicardia associada à síndrome de Wolff-Parkinson-White. Tem efeito, também, em muitas outras taquiarritmias supraventriculares e ventriculares, mas apresenta graves efeitos adversos.
- **Sotalol** (racêmico) combina ações das classes III e II. É usado nas arritmias supraventriculares paroxísticas e suprime extrassístoles ventriculares e períodos breves de taquicardia ventricular.

pulmonar, que tem início tardio, mas pode ser irreversível; depósitos na córnea; e distúrbios neurológicos e gastrointestinais, incluindo hepatite. A **dronedarona** é um correlato benzofurano com alguns efeitos diferentes nos canais iônicos individuais. Não possui iodo e foi projetado para ser menos lipofílico do que a amiodarona, na esperança de reduzir a toxicidade pulmonar e tireoidiana. Sua $t_{1/2}$ é mais curta que a da amiodarona e, apesar de ter aumentado a mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca grave (Køber *et al.*, 2008), aumentou a sobrevida em pacientes de alto risco com fibrilação atrial (Hohnloser *et al.*, 2009), tendo sido recentemente aprovada pela Food and Drug Administration para essa indicação.

O **sotalol** é um antagonista β não seletivo, residindo esta atividade no isômero L. Diferentemente de outros β -bloqueadores, prolonga o potencial de ação cardíaco e o intervalo QT, retardando a corrente lenta de saída de K^+ . Esta atividade da classe III está presente nos isômeros L e D. O sotalol racêmico (a forma prescrita) parece ser um tanto menos eficaz que a amiodarona em prevenir taquiarritmias ventriculares crônicas ameaçadoras à vida. Compartilha a capacidade da amiodarona de causar *torsades de pointes*, mas não possui seus outros efeitos adversos; é de valor para pacientes nos quais os β -bloqueadores não estejam contraindicados. Como com a amiodarona, é importante a monitoração próxima de K^+ plasmáticos durante seu uso devido ao risco de pró-arritmia.

Verapamil e diltiazem (classe IV)

O **verapamil** é administrado por via oral. (As preparações intravenosas estão à disposição, mas são perigosas e quase nunca necessárias.) Tem meia-vida plasmática de 6-8 horas e está sujeito a metabolismo de primeira passagem muito extenso, que é mais acentuado para o isômero responsável por seus efeitos cardíacos. Existe uma preparação de liberação lenta para uso uma vez ao dia, mas tem menos efeito quando usada para prevenção de arritmia do que a preparação regular, porque a biodisponibilidade do isômero cardioativo se reduz através da apresentação de uma concentração baixa de equilíbrio às enzimas que metabolizam o fármaco no fígado. Se o verapamil for acrescentado à **digoxina** em pacientes com fibrilação atrial mal controlada, a dose de digoxina deverá ser reduzida; convém também monitorar a concentração plasmática de digoxina depois de alguns dias, porque o verapamil desloca a digoxina de sítios de ligação teciduais e reduz sua eliminação renal, assim predispondo ao acúmulo de digoxina e efeitos tóxicos (Cap. 56).

O verapamil está contraindicado para pacientes com a síndrome de Wolff-Parkinson-White (uma síndrome pré-excitatória causada por uma via rápida de condução entre os átrios e ventrículos anatomicamente distinta da via de condução fisiológica e que predispõe a taquicardia reentrante), e é ineficaz e perigoso em arritmias ventriculares. Os efeitos

adversos do verapamil e do diltiazem são descritos, a seguir, no tópico sobre antagonistas dos canais de cálcio.

O **diltiazem** é semelhante ao verapamil, mas tem relativamente mais efeito relaxante da musculatura lisa e produz menos bradicardia (assim dito "neutro" sobre a frequência).

Adenosina (não definida na classificação de Vaughan Williams)

A adenosina é produzida endogenamente e é um importante mediador químico (Cap. 16), com efeitos sobre a respiração, sobre o músculo cardíaco e liso, sobre os nervos aferentes vagais e sobre as plaquetas, além dos efeitos sobre o tecido de condução cardíaco que é subjacente ao seu uso terapêutico. O receptor A_1 é responsável por seu efeito no nó AV. Esses receptores estão ligados ao mesmo canal de potássio cardíaco (K_{ACH}) ativado pela acetilcolina, e a adenosina hiperpolariza o tecido de condução cardíaco e, conseqüentemente, torna mais lenta a velocidade de elevação do potencial de marca-passo. É administrada por via intravenosa para extinguir taquicardias supraventriculares (TSV) caso esse ritmo persista a despeito de manobras como massagem no corpo carotídeo para aumentar o tônus vagal. Para essa finalidade, a adenosina substituiu amplamente o verapamil, pois mostra-se mais segura em função de seu efeito ser menos duradouro. Isto é consequência da sua farmacocinética: é captada através de um transportador específico de nucleosídeos pelas hemácias e é metabolizada por enzimas na superfície luminal do endotélio vascular. Conseqüentemente, os efeitos de uma dose em bolo de adenosina duram apenas 20 a 30 segundos. Uma vez extinta a TSV, o paciente geralmente permanece em ritmo sinusal, embora a adenosina já não esteja presente no plasma. Seus efeitos adversos de curta duração incluem precordialgia, falta de ar, tonturas e náuseas. A **teofilina** e outros alcaloides xantínicos bloqueiam os receptores da adenosina e inibem as ações da adenosina intravenosa, enquanto o **dipiridamol** (vasodilatador e antiplaquetário; ver adiante e no Cap. 24) bloqueia o mecanismo de captação de nucleosídeos, potencializando a adenosina e prolongando seus efeitos adversos. Ambas as interações são clinicamente importantes.

FÁRMACOS QUE AUMENTAM A CONTRAÇÃO DO MIOCÁRDIO

GLICOSÍDEOS CARDÍACOS

Os glicosídeos cardíacos são provenientes da dedaleira (*Digitalis spp.*) e plantas relacionadas. Withering (1775) escreveu sobre o uso da dedaleira: "tem um poder sobre o movimento do coração em um grau ainda não observado em qualquer outro remédio...". A planta contém vários glicosídeos cardíacos com ações semelhantes. Sua estrutura química básica consiste em três componentes: uma estrutura açúcar,

um esteroide e um anel lactona. A lactona é essencial para a atividade, as outras partes da molécula determinam a potência e as propriedades farmacocinéticas. Terapeuticamente, o glicosídeo cardíaco mais importante é a **digoxina**.

Os esteroides cardiotônicos endógenos (ECEs), também chamados fatores digital-símiles, foram discutidos por quase meio século. Existem evidências em mamíferos de um fator digital-símile endógeno muito semelhante à **ouabaína**, um glicosídeo cardíaco de curta ação (Schoner & Scheiner-Bobis, 2007). Os ECEs foram inicialmente considerados importantes para a regulação do transporte renal de sódio e da pressão arterial, porém mais recentemente foram implicados na regulação do crescimento, diferenciação e apoptose celular, na fibrose, na modulação da imunidade e do metabolismo de carboidratos, e no controle de diferentes funções nervosas centrais (Bagrov *et al.*, 2009).

Ações e efeitos adversos

As principais ações dos glicosídeos são sobre o coração, mas alguns dos seus efeitos adversos são extracardíacos, incluindo náuseas, vômitos, diarreia e confusão. Os efeitos cardíacos são:

- redução da frequência cardíaca e da velocidade de condução no AV
- aumento da força de contração
- distúrbios de ritmo, notadamente:
 - bloqueio da condução AV
 - aumento da atividade marca-passo ectópica.

Os efeitos adversos são comuns e podem ser graves. Uma das principais desvantagens dos glicosídeos em uso clínico é a estreita margem entre eficácia e toxicidade.

Mecanismo

O mecanismo pelo qual os glicosídeos cardíacos aumentam a força de contração (efeito inotrópico positivo) é a inibição da bomba Na^+/K^+ nos miócitos cardíacos. Os glicosídeos cardíacos ligam-se a um sítio na porção extracelular da subunidade α da Na^+/K^+ -ATPase (que é um heterodímero $\alpha\beta$) e são ferramentas experimentais úteis para o estudo deste importante sistema de transporte. O mecanismo molecular que fundamenta o aumento do tônus vagal (efeito cronotrópico negativo) é desconhecido, porém também pode ser devido à inibição da bomba Na^+/K^+ .

Frequência e ritmo

Os glicosídeos cardíacos retardam a condução AV em virtude do aumento da atividade vagal, donde deriva em parte seu efeito benéfico em fibrilação atrial rápida estabelecida. Se a frequência ventricular for excessivamente rápida, o tempo disponível para enchimento diastólico será inadequado. Com o aumento do período refratário do nó AV, há redução da frequência ventricular; a arritmia atrial persiste, porém a eficiência de bombeamento do coração melhora pelo restabelecimento do enchimento ventricular. A TSV pode ser extinta pelos glicosídeos cardíacos, que tornam mais lenta a condução AV. Contudo, outros fármacos são usualmente empregados para essa indicação (ver adiante).

Doses mais elevadas de glicosídeos afetam o ritmo sinusal. Isso pode ocorrer em concentrações plasmáticas de digoxina dentro da faixa terapêutica, ou pouco acima dela. A redução da velocidade de condução AV pode culminar em bloqueio AV. Os glicosídeos podem também causar batimentos ectópicos. Como a troca de Na^+/K^+ é eletrogênica, a inibição da bomba pelos glicosídeos causa despolarização, predispondo a distúrbios do ritmo cardíaco. Além disso, o aumento da $[Ca^{2+}]_i$ causa aumento da pós-despolarização, levando primeiramente a batimentos acoplados (bigeminismo), nos quais um batimento ventricular normal é seguido por um batimento ectópico; isso é seguido por taquicardia ventricular e, finalmente, por fibrilação ventricular.

Usos clínicos dos antiarrítmicos da classe IV



- O verapamil é o fármaco principal. É usado:
 - para prevenir recorrência de taquicardia supraventricular (TSV) paroxística
 - para reduzir a frequência ventricular em pacientes com fibrilação atrial, uma vez que não tenham síndrome de Wolff-Parkinson-White ou um distúrbio relacionado.
- No passado, o verapamil era administrado por via intravenosa para extinguir TSV; atualmente seu uso para este fim é raro, pois a adenosina é mais segura.

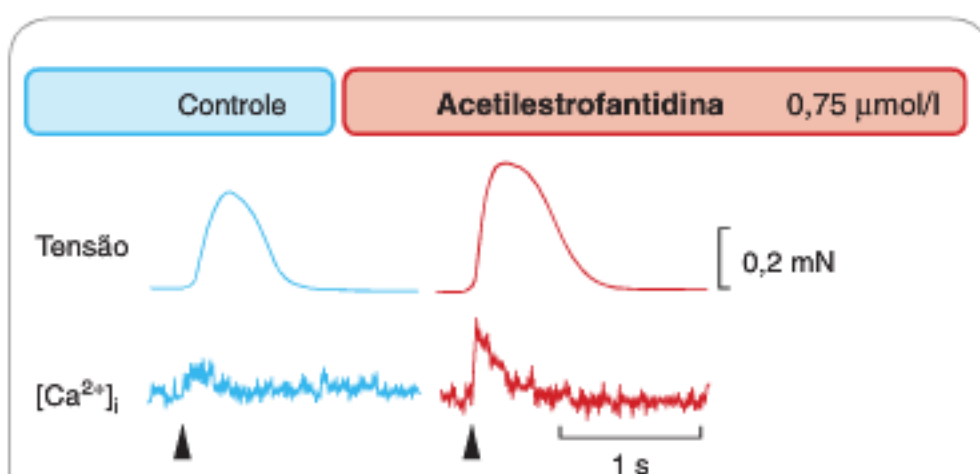


Fig. 21.10 Efeito de um glicosídeo cardíaco (acetilestrofantidina) sobre o transiente de Ca^{2+} e a tensão produzida pelo músculo cardíaco de rato. O efeito foi registrado como na Figura 21.6. (De Allen D G, Blinks J R 1978 Nature 273: 509.)

Força de contração

Os glicosídeos causam grande aumento da tensão de contração em preparações isoladas de músculo cardíaco. Diferentemente das catecolaminas, não aceleram o relaxamento (compare a Fig. 21.6 com a Fig. 21.10). O aumento da tensão é causado por um aumento transitório da $[\text{Ca}^{2+}]_i$ (Fig. 21.10). O potencial de ação é apenas discretamente afetado, e a corrente de entrada lenta muda pouco, de modo que o aumento transitório de $[\text{Ca}^{2+}]_i$ deve-se provavelmente a uma maior liberação de Ca^{2+} dos depósitos intracelulares. O mecanismo mais provável é o seguinte (ver também Cap. 4):

1. Os glicosídeos inibem a bomba de Na^+/K^+ .
2. A aumentada $[\text{Na}^+]_i$ torna mais lenta a extrusão de Ca^{2+} através do transportador de troca $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$. O aumento de $[\text{Na}^+]_i$ reduz o gradiente de Na^+ dirigido de fora para dentro da célula; quanto menor esse gradiente, mais lenta será a extrusão de Ca^{2+} pelo trocador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$.
3. A aumentada $[\text{Ca}^{2+}]_i$ é armazenada no retículo sarcoplasmático e, desse modo, ocorre aumento da quantidade de Ca^{2+} liberado em cada potencial de ação.

Efeito do potássio extracelular

Os efeitos dos glicosídeos cardíacos aumentam caso houver diminuição da $[\text{K}^+]_{\text{plasmática}}$, em consequência da redução da competição no sítio de ligação de K^+ na bomba Na^+/K^+ -ATPase. Esse fato é de importância clínica, porque os diuréticos (Cap. 28) costumam ser usados no tratamento da insuficiência cardíaca, e a maioria deles diminui a $[\text{K}^+]_{\text{plasma}}$, aumentando assim o risco de arritmia induzida pelos glicosídeos.

Aspectos farmacocinéticos

A digoxina é administrada por via oral ou, em situações de urgência, por via intravenosa. É uma molécula polar; a eliminação ocorre principalmente por excreção renal e envolve a glicoproteína P (Cap. 8), levando a interações clinicamente significativas com outros fármacos usados para tratamento da insuficiência cardíaca, como a **espironolactona**, e com antiarrítmicos como o **verapamil** e a **amiodarona**. A meia-vida de eliminação é de aproximadamente 36 horas em pacientes com função renal normal, mas torna-se consideravelmente mais longa em idosos e em pacientes com insuficiência renal manifesta. Nesses casos indica-se reduzir as doses. Usa-se dose de ataque em situações de urgência. A faixa terapêutica das concentrações plasmáticas, abaixo das quais a digoxina tem pouca probabilidade de ter efeito e acima das quais o risco de toxicidade aumenta substancialmente, está razoavelmente bem definida (1-2,6 nmol/l). A determinação da concentração plasmática de digoxina é útil quando há suspeitas sobre a eficácia ou a toxicidade.

Usos clínicos dos glicosídeos cardíacos (p. ex., digoxina)



- Para reduzir a frequência ventricular em fibrilação atrial rápida persistente
- Tratamento de insuficiência cardíaca nos pacientes que continuam sintomáticos apesar do uso ótimo de diuréticos e inibidores da enzima conversora da angiotensina (Cap. 22).

OUTROS FÁRMACOS QUE AUMENTAM A CONTRATILIDADE DO MIOCÁRDIO

Certos agonistas β_1 -adrenérgicos, como a **dobutamina**, são usados no tratamento da insuficiência cardíaca aguda mas potencialmente reversível (p. ex., após cirurgia cardíaca ou em alguns casos de choque cardiogênico ou séptico) tendo-se por base sua ação inotrópica positiva. A dobutamina, por razões ainda não bem compreendidas, produz menos taquicardia do que outros agonistas β_1 . É administrada por via intravenosa. O **glucagon** também aumenta a contratilidade do miocárdio por aumento da síntese de AMPc e tem sido usado em pacientes com disfunção cardíaca aguda por superdosagem de β -bloqueadores.

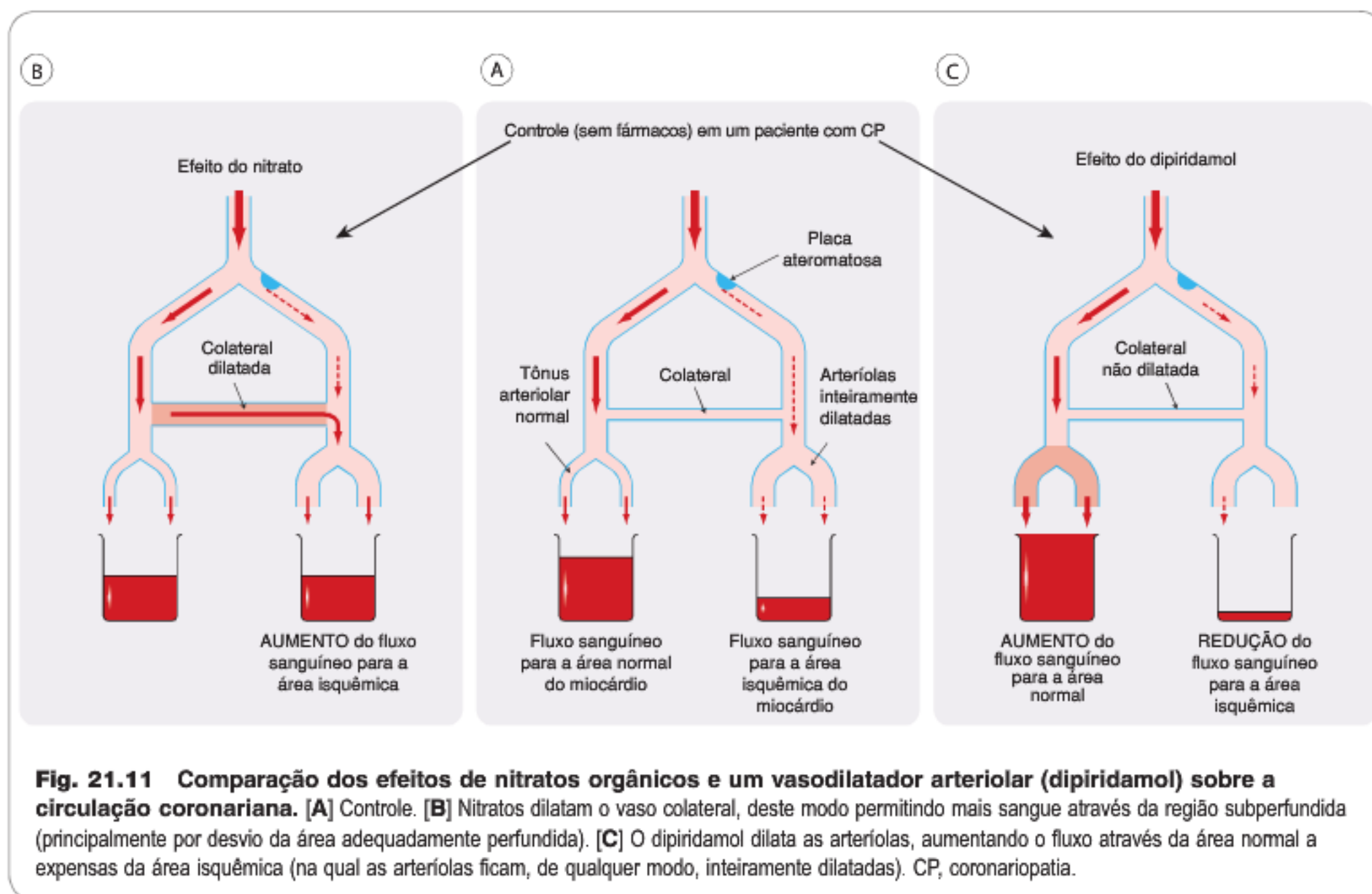
Os inibidores de fosfodiesterase tipo III (que é o subtipo específico do coração), enzima responsável pela degradação intracelular do AMPc, aumentam a contratilidade do miocárdio. Consequentemente, assim como ocorre com os agonistas β -adrenérgicos, aumentam o AMPc intracelular, mas causam arritmias pela mesma razão. Compostos neste grupo incluem **anrinona** e **milrinona**. Melhoram os índices hemodinâmicos nos pacientes com insuficiência cardíaca, mas paradoxalmente pioram a sobrevida, presumivelmente em razão das arritmias. Essa dicotomia tem provocado uma atitude cautelosa em médicos e agências reguladoras de fármacos.

FÁRMACOS ANTIANGINOSOS

O mecanismo da dor anginosa foi discutido anteriormente. A angina é tratada pelo uso de fármacos que melhoram a perfusão do miocárdio ou reduzem sua demanda metabólica, ou ambos. Dois dos principais grupos de fármacos, os nitratos orgânicos e os antagonistas do cálcio, são vasodilatadores e produzem os dois efeitos. Quanto ao terceiro grupo, os β -bloqueadores reduzem a frequência cardíaca e consequentemente reduzem a demanda metabólica. Os nitratos orgânicos e os antagonistas do cálcio são descritos adiante. Os β -bloqueadores são cobertos no Capítulo 14, e suas ações antiarrítmicas foram descritas anteriormente. A **ivabradina** reduz a frequência cardíaca por inibição da corrente I_f do nó sinusal (ver anteriormente), e é uma alternativa aos β -bloqueadores para pacientes nos quais estes não são tolerados ou estão contraindicados.

NITRATOS ORGÂNICOS

A capacidade dos nitratos orgânicos (ver também Caps. 20 e 22) em aliviar a angina foi descoberta por Lauder Brunton, um destacado médico britânico, em 1867. Ele verificou que a angina poderia ser aliviada parcialmente por sangria e também descobriu que o **nitrito de amila**, que tinha sido sintetizado 10 anos antes, causava rubor e taquicardia, com queda na pressão arterial quando seu vapor era inalado. Ele pensou que o efeito do sangramento decorresse da hipotensão e verificou que a inalação de nitrito de amila funcionava muito melhor. O nitrito de amila agora foi substituído pelo



trinitrato de glicerila (TNG).⁵ Vários nitratos orgânicos correlatos, dos quais o mais importante é o **mononitrato de isossorbida**, apresentam ação prolongada.

Efeitos

Os nitratos orgânicos relaxam os músculos lisos (especialmente a musculatura lisa vascular, mas também outros tipos, incluindo a musculatura esofágica e biliar). Eles relaxam veias, com consequente diminuição da pressão venosa central (redução da pré-carga). Em indivíduos saudáveis, isso reduz o volume sistólico; ocorre estase venosa na posição ortostática e pode causar hipotensão postural e tonturas. As doses terapêuticas têm menos efeito sobre as pequenas artérias de resistência do que sobre as veias, mas há um efeito acentuado sobre artérias musculares maiores. Isso reduz a reflexão da onda de pulso dos ramos arteriais (conforme observado no século XIX por Murrell, mas negligenciado durante muitos anos) e, consequentemente, reduz a pressão central (aórtica) e a pós-carga cardíaca (o Cap. 22 traz o papel desses fatores sobre o trabalho cardíaco). O efeito dilatador direto sobre as artérias coronárias opõe-se ao espasmo coronariano na angina variante. Com doses maiores, as artérias e arteríolas de resistência dilatam-se, e a pressão arterial cai. Não obstante, o fluxo coronariano aumenta em decorrência de vasodilatação coronariana. O consumo de oxigênio pelo miocárdio se reduz em razão da redução da pré e pós-carga cardíacas. Isto, juntamente com o aumento do fluxo sanguíneo coronariano, causa grande aumento do conteúdo de oxigênio do sangue do seio coronário. Estudos em animais de experimentação mostraram que o trinitrato de glicerila desvia o sangue das áreas normais do miocárdio para as áreas isquêmicas. O mecanismo envolve dilatação de vasos

colaterais que se desviam dos segmentos estreitados da artéria coronária (Fig. 21.11).

▼ É interessante comparar este efeito com o de outros vasodilatadores, notadamente o **dipiridamol**, que dilatam arteríolas, mas não as colaterais. O dipiridamol é pelo menos tão eficaz quanto os nitratos em aumentar o fluxo coronariano em indivíduos normais, mas, na realidade, *piora* a angina. Isso provavelmente porque as arteríolas, em uma região isquêmica, estão inteiramente dilatadas pela isquemia, e a dilatação das arteríolas induzida por fármacos em áreas normais tem o efeito de desviar o sangue das áreas isquêmicas (Fig. 21.11), produzindo o que é denominado *roubo* vascular. Esse efeito é explorado em um teste de "esforço" farmacológico em pacientes suspeitos de coronariopatia que não podem fazer o teste ergométrico: nesses casos, o dipiridamol é administrado por via intravenosa, monitorando-se a perfusão do miocárdio e o ECG.

Em resumo, a ação antianginosa dos nitratos envolve:

- redução do consumo cardíaco de oxigênio, secundariamente à redução da pré-carga e da pós-carga cardíaca
- redistribuição do fluxo coronariano em direção a áreas isquêmicas através de colaterais
- alívio do espasmo coronariano.

Além dos seus efeitos sobre a musculatura lisa, o óxido nítrico aumenta a velocidade de relaxamento do músculo cardíaco (denominada ação "*lusiotrópica*"). É provável que os nitratos orgânicos simulem essa ação, o que poderia ser importante nos pacientes com função diastólica comprometida, um acompanhante comum da hipertensão e da insuficiência cardíaca.

Mecanismo de ação

Os nitratos orgânicos são metabolizados com liberação de óxido nítrico. Nas concentrações atingidas durante o uso terapêutico, isso envolve uma etapa enzimática e, possivelmente, uma reação com grupos sulfidríla ($-SH$) dos tecidos. O óxido nítrico ativa a guanilil ciclase solúvel (Cap. 20), aumentando a formação de GMPc, que ativa a proteína

⁵Nobel descobriu como estabilizar a nitroglicerina com *kieselguhr* (um composto de sílica), o que lhe possibilitou explorar suas propriedades explosivas na dinamite, cuja fabricação lhe rendeu a fortuna com a qual passou a oferecer os prêmios que levam seu nome.

quinase G (Cap. 4) e leva a uma cascata de efeitos na musculatura lisa, culminando em desfosforilação das cadeias leves da miosina, sequestro de Ca^{2+} intracelular e consequente relaxamento.

Tolerância e efeitos adversos

A administração repetida de nitratos a preparações de músculo liso *in vitro* provoca diminuição do relaxamento, possivelmente, em parte, em razão da depleção de grupos -SH livres, embora não tenham sido clinicamente úteis as tentativas de impedir a tolerância com agentes que restauram os grupos -SH teciduais. A tolerância ao efeito antianginoso dos nitratos não ocorre em grau clinicamente importante com as formulações comuns de fármacos de ação curta (p. ex., trinitrato de glicerila), mas de fato ocorre com fármacos de ação mais prolongada (p. ex., mononitrato de isossorbida), ou quando o trinitrato de glicerila é administrado por infusão intravenosa prolongada ou ainda por aplicação frequente de adesivos transdérmicos de liberação lenta (ver adiante).

Os principais efeitos adversos dos nitratos são consequência direta das suas principais ações farmacológicas e incluem hipotensão postural e cefaleia. Esta era a causa do "enjoo matinal da segunda-feira" entre trabalhadores de fábricas de explosivos. A tolerância a estes efeitos desenvolve-se bem rapidamente, mas se desfaz depois de um breve intervalo sem nitratos (razão pela qual os sintomas apareciam nas segundas-feiras, e não mais adiante durante a semana). A formação de *metemoglobina*, um produto da oxidação da hemoglobina ineficaz como transportador de oxigênio, quase nunca ocorre quando os nitratos são usados clinicamente, mas é induzida, deliberadamente, com **nitrito de amila** no tratamento de *intoxicação por cianeto*, porque a metemoglobina se liga e inativa íons cianeto.

Farmacocinética e aspectos farmacêuticos

O trinitrato de glicerila é rapidamente inativado por metabolismo hepático. É bem absorvido na mucosa oral e é usado como comprimido sublingual ou como aerossol sublingual, produzindo seus efeitos em poucos minutos. É ineficaz se for deglutido, por causa do metabolismo de primeira passagem. Após absorção sublingual, o trinitrato é convertido em di e mononitratos. Sua duração de ação efetiva é de aproximadamente 30 minutos. É bem absorvido pela pele, e por aplicação como adesivo transdérmico consegue-se efeito mais sustentado. Uma vez aberto um frasco de comprimidos, sua validade é muito curta porque a substância ativa volátil se evapora; o problema é evitado por preparações em aerossol.

O **mononitrato de isossorbida** tem duração de ação mais prolongada do que o trinitrato de glicerila por ser absorvido e metabolizado mais lentamente, mas tem efeitos farmacológicos semelhantes. É deglutido e não colocado sob a língua; para profilaxia a posologia é de duas doses ao dia (geralmente pela manhã e no almoço, para permitir um período livre de nitratos durante a noite, quando não há esforço físico, de modo a evitar a tolerância). Está disponível, também, em formulação de liberação lenta para uso uma vez ao dia pela manhã.

ATIVADORES DE CANAIS DE POTÁSSIO

O **nicorandil** combina ativação do canal de potássio K_{ATP} (Cap. 4) com ações nitrovasodilatadoras (como doador de óxido nítrico). É um dilatador arterial e venoso e causa os efeitos indesejáveis esperados de cefaleia, rubor e tonturas. É usado em pacientes que continuam sintomáticos apesar de conduta ótima com outros fármacos, muitas vezes enquanto aguardam cirurgia ou angioplastia.

Nitratos orgânicos



- Compostos importantes incluem o **trinitrato de glicerila** e o composto de ação mais prolongada **mononitrato de isossorbida**.
- Estes fármacos são potentes vasodilatadores, atuando sobre as veias de modo a reduzir a pré-carga cardíaca, e reduzir a reflexão da onda arterial para reduzir a pós-carga.
- Atuam através do óxido nítrico, ao qual são metabolizados. O óxido nítrico estimula a formação de GMPc e, assim, ativa a proteína quinase G, afetando tanto as proteínas contráteis (cadeias leves de miosina) quanto a regulação do Ca^{2+} .
- Experimentalmente ocorre tolerância. Este fato é de importância clínica com o uso frequente de fármacos de ação prolongada ou preparações de liberação contínua.
- A eficácia na angina decorre, em parte, da redução da carga cardíaca e, em parte, da dilatação dos vasos coronarianos colaterais, causando uma distribuição mais eficaz do fluxo coronariano. A dilatação destes vasos em constrição é particularmente benéfica na angina variante.
- Efeitos indesejáveis graves são incomuns; podem ocorrer inicialmente cefaleia e hipotensão postural. Em raros casos a superdosagem pode causar metemoglobinemia.

Usos clínicos dos nitratos orgânicos



- Angina estável:
 - prevenção (p. ex., uso diário de **mononitrato de isossorbida** ou **trinitrato de glicerila** por via sublingual, imediatamente antes de esforço físico)
 - tratamento (trinitrato de glicerila sublingual)
- Angina instável: trinitrato de glicerila intravenoso
- Insuficiência cardíaca aguda: trinitrato de glicerila intravenoso
- Insuficiência cardíaca crônica: mononitrato de isossorbida, com hidralazina em pacientes de origem africana (Cap. 22).
- Estão sendo investigados os usos relacionados com o relaxamento de outros músculos lisos (p. ex., uterinos, biliares).

ANTAGONISTAS DE RECEPTORES β -ADRENÉRGICOS

Os β -bloqueadores (Cap. 14) são importantes na profilaxia da angina e no tratamento de pacientes com angina instável. Funcionam, para estas indicações, reduzindo o consumo cardíaco de oxigênio. Ademais, reduzem o risco de morte após infarto do miocárdio, provavelmente através da sua ação antiarritmica. Quaisquer efeitos sobre o diâmetro dos vasos coronários são de importância menor, embora estes fármacos sejam evitados na angina variante em razão do risco teórico de que aumentem o espasmo coronariano. Seus diversificados usos clínicos estão resumidos no quadro clínico.

ANTAGONISTAS DO CÁLCIO

O termo "antagonistas do cálcio" é usado para fármacos que bloqueiam a entrada celular de Ca^{2+} através dos canais de cálcio, e não suas ações intracelulares (Cap. 4). Alguns autores usam o termo "bloqueadores da entrada de Ca^{2+} ".

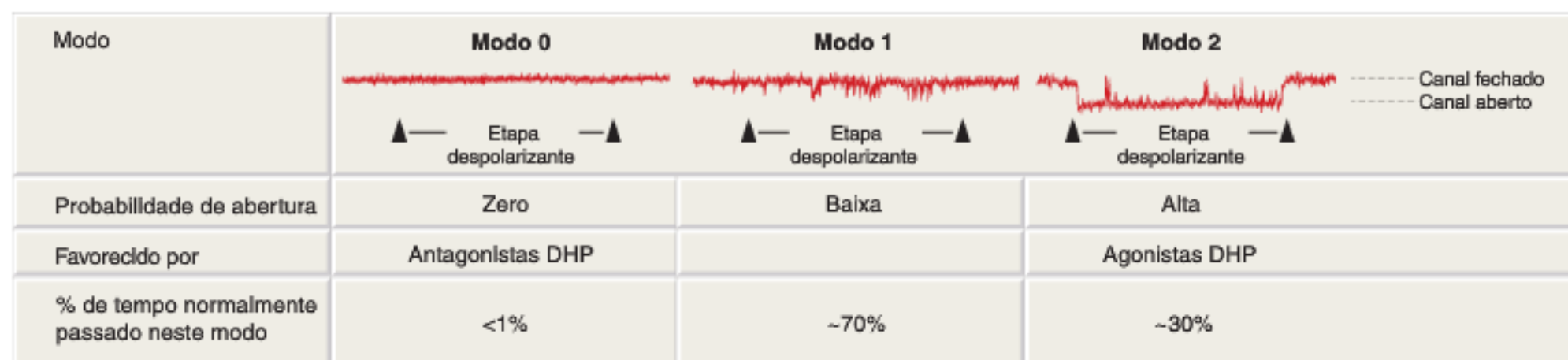


Fig. 21.12 Comportamento dos modos dos canais de cálcio. Os traçados são registros de *patch clamp* (Cap. 3) da abertura de canais de cálcio isolados (deflexões para baixo) em um *patch* de membrana de uma célula de músculo cardíaco. Impõe-se uma etapa despolarizante perto do início de cada traçado, causando aumento da probabilidade de abertura do canal. Quando o canal está no modo 1 (centro), isso causa a ocorrência de poucas aberturas breves; no modo 2 (direita), o canal fica aberto a maior parte do tempo durante a fase de despolarização; no modo 0 (esquerda), deixa de se abrir. Sob condições normais, o canal passa a maior parte do seu tempo nos modos 1 e 0, e apenas raramente entra no modo 2. DHP, di-hidropiridina. (Redesenhado de Hess et al., 1984 Nature 311: 538-544.)

para tornar esta distinção mais clara. Os antagonistas do cálcio terapeuticamente importantes atuam sobre os canais do tipo L. Os antagonistas do cálcio do tipo L compreendem três classes quimicamente distintas: *fenilalquilaminas* (p. ex., **verapamil**), *di-hidropiridinas* (p. ex., **nifedipino**, **anlodipino**) e *benzotiazepinas* (p. ex., **diltiazem**).

Mecanismo de ação: tipos de canais de cálcio

As propriedades dos canais de cálcio operados por voltagem têm sido estudadas por técnicas de clampeamento de voltagem e *patch clamp* (Cap. 3). Os fármacos de cada uma das três classes químicas mencionadas anteriormente ligam-se à subunidade α_1 do canal de cálcio do tipo L, mas em sítios distintos. Estes interagem alostericamente entre si e com a maquinaria de controle de passagem do canal, impedindo sua abertura (ver adiante), e, conseqüentemente, reduzindo a entrada de Ca^{2+} . Muitos antagonistas do cálcio mostram propriedades de uso-dependência (*i. e.*, o bloqueio é mais eficiente nas células cujos canais de cálcio estão mais ativos; ver discussão anterior sobre antiarrítmicos da classe I). Pela mesma razão, também mostram ações bloqueadoras voltagem-dependentes, bloqueando mais eficientemente quando a membrana está despolarizada, causando abertura e inativação dos canais de cálcio.

▼ As di-hidropiridinas afetam a função dos canais de cálcio de modo complexo, e não apenas por fechamento físico do poro. Isso se tornou claro quando se verificou que algumas di-hidropiridinas (p. ex., BAY K 8644) ligam-se ao mesmo sítio, mas têm efeito oposto, ou seja, promovem abertura dos canais de cálcio operados por voltagem. Desse modo, o BAY K 8644 aumenta a força de contração cardíaca e *constringe* os vasos; o fármaco é antagonizado de modo competitivo pelo nifedipino. Os canais de cálcio podem encontrar-se em um de três estados distintos, os denominados “modos” (Fig. 21.12). Quando um canal está no modo 0, não se abre em resposta à despolarização; no modo 1, a despolarização produz uma baixa probabilidade de abertura, e cada abertura é breve. No modo 2, a despolarização produz uma probabilidade muito alta de abertura, e aberturas isoladas são prolongadas. Em condições normais, cerca de 70% dos canais em qualquer dado momento encontram-se no modo 1, com apenas 1% ou menos no modo 2; cada canal transita aleatoriamente e bem lentamente entre os três modos. Os antagonistas das di-hidropiridinas ligam-se seletivamente aos canais no modo 0, favorecendo, assim, esse estado de não abertura, enquanto os agonistas ligam-se seletivamente aos canais no modo 2 (Fig. 21.12). Esse tipo de modulação bidirecional faz lembrar o fenômeno visto com a interação GABA/benzodiazepínicos (Cap. 43) e convida à especulação sobre a existência de

possível(eis) mediador(es) endógeno(s) di-hidropiridina-símile(s) com efeito regulador sobre a entrada de Ca^{2+} .

Em concentrações terapêuticas o **mibefradil** bloqueia tanto canais tipo T como tipo L, mas foi retirado do mercado para uso terapêutico porque causava interações medicamentosas adversas, interferindo com o metabolismo de fármacos. A **etosuximida** (um inibidor da anidrase carbônica usado no tratamento de crises de ausência, Cap. 44) também bloqueia canais T em neurônios talâmicos e reticulares.

Efeitos farmacológicos

Os principais efeitos dos antagonistas do cálcio usados terapeuticamente são sobre músculos cardíaco e liso. O **verapamil** afeta preferencialmente o coração, enquanto a maioria das di-hidropiridinas (p. ex., **nifedipino**) exerce efeito mais pronunciado sobre a musculatura lisa do que sobre o coração. O **diltiazem** é intermediário em suas ações.

Efeitos cardíacos

Os efeitos antiarrítmicos do verapamil e diltiazem foram discutidos anteriormente. Os antagonistas do cálcio causam bloqueio AV e redução da frequência cardíaca por suas ações sobre os tecidos de condução, mas isso é compensado pelo aumento reflexo da atividade simpática secundariamente à sua ação vasodilatadora. Por exemplo, o nifedipino via de regra causa taquicardia reflexa; o diltiazem praticamente não altera o pulso, e o verapamil diminui a frequência cardíaca. Os antagonistas do cálcio também têm um efeito inotrópico negativo em função de sua inibição da entrada de Ca^{2+} durante o platô do potencial de ação. O verapamil apresenta a ação inotrópica negativa mais acentuada e está contraindicado na insuficiência cardíaca, ao passo que o anlodipino não piora a mortalidade cardiovascular nos pacientes com insuficiência cardíaca crônica grave, mas estável.

Musculatura lisa vascular

Os antagonistas do cálcio causam dilatação arterial/arteriolar generalizada, reduzindo, assim, a pressão arterial, mas não afetam muito as veias. Afetam todos os leitos vasculares, embora os efeitos regionais variem consideravelmente entre diferentes fármacos. Causam vasodilatação coronariana e são usados em pacientes com espasmo coronariano (angina variante). Outros tipos de musculatura lisa (p. ex., trato biliar e urinário, útero) também são relaxados pelos antagonistas do cálcio, mas esses efeitos são terapeuticamente menos importantes do que suas ações sobre a musculatura lisa vascular, embora, de fato, causem efeitos adversos (ver adiante).

Proteção de tecidos isquêmicos

Há razões teóricas (Fig. 21.8) pelas quais os antagonistas do cálcio poderiam exercer um efeito citoprotetor em tecidos isquêmicos e, desse modo, seriam úteis para tratar infarto do miocárdio e AVC (Cap. 39). No entanto, ensaios clínicos com amostragem aleatória têm sido desapontadores, com pouca ou nenhuma evidência de efeitos benéficos (ou prejudiciais) dos antagonistas do cálcio sobre a morbidade ou a mortalidade cardiovascular em grupos de pacientes, exceto hipertensos, nos quais os antagonistas do cálcio têm efeitos benéficos comparáveis aos dos outros fármacos que baixam a pressão arterial em escala semelhante (Cap. 22). O **nifedipino** é parcialmente seletivo para a vasculatura cerebral, sendo ocasionalmente usado para reduzir o vasoespasm cerebral após hemorragia subaracnoide.

Farmacocinética

Os antagonistas do cálcio em uso clínico são bem absorvidos no trato gastrointestinal e são administrados por via oral, exceto em algumas indicações especiais, como após hemorragia subaracnoide, para a qual existem preparações intravenosas. São extensamente metabolizados. As diferenças farmacocinéticas entre diferentes fármacos e diferentes preparações farmacêuticas têm relevância clínica, porque determinam o intervalo posológico e também a intensidade de alguns dos efeitos indesejáveis, como cefaleia e rubor (ver adiante). O anlodipino tem meia-vida de eliminação longa e é administrado uma vez ao dia, enquanto o nifedipino, o diltiazem e o verapamil têm meias-vidas de eliminação mais curtas e são dados mais frequentemente ou formulados em preparações de liberação lenta para permitir uma administração diária.

Efeitos adversos

A maioria dos efeitos indesejáveis dos antagonistas do cálcio são uma extensão de suas ações farmacológicas principais. As di-hidropiridinas de ação curta causam rubor e cefaleia em razão de sua ação vasodilatadora e, em uso crônico, costumam causar edema de tornozelo relacionado com a dilatação arteriolar e com o aumento da permeabilidade das vênulas pós-capilares. O verapamil pode causar constipação, provavelmente em razão dos efeitos sobre os canais de cálcio nos nervos gastrintestinais ou na musculatura lisa. Os efeitos cardíacos sobre o ritmo (p. ex., bloqueio cardíaco) e a força de contração (p. ex., piora de insuficiência cardíaca) foram discutidos anteriormente.

À parte desses efeitos previsíveis, os antagonistas dos canais de cálcio, como classe, parecem isentos de efeitos adversos idiossincráticos.

Antagonistas do cálcio



- Bloqueiam a entrada de Ca^{2+} por restrição da abertura dos canais de cálcio tipo L operados por voltagem.
- Há três antagonistas tipo L principais. Os fármacos típicos são: verapamil, diltiazem e di-hidropiridinas (p. ex., nifedipino).
- Afetam, principalmente, o coração e a musculatura lisa, inibindo a entrada de Ca^{2+} causada por despolarização nesses tecidos.
- A seletividade entre o coração e a musculatura lisa varia; o verapamil é relativamente cardiosseletivo, o nifedipino é relativamente seletivo para a musculatura lisa, e o diltiazem é intermediário.
- O efeito vasodilatador (principalmente di-hidropiridinas) ocorre, principalmente, em vasos de resistência, reduzindo a pós-carga. Os antagonistas do cálcio dilatam os vasos coronários, o que é importante na angina variante.
- Efeitos sobre o coração (verapamil, diltiazem): ação antiarrítmica (principalmente taquicardias atriais) em razão do comprometimento da condução atrioventricular; redução da contratilidade.
- Usos clínicos:
 - como antiarrítmica (principalmente verapamil)
 - angina (p. ex., diltiazem)
 - hipertensão (principalmente di-hidropiridinas).
- Os efeitos adversos incluem cefaleia, constipação (verapamil) e edema pré-tibial (di-hidropiridinas). Há risco de sobrevir insuficiência cardíaca ou bloqueio cardíaco, especialmente com o verapamil.

Usos clínicos dos antagonistas do cálcio



- Arritmias (verapamil):
 - para diminuir a frequência cardíaca na fibrilação atrial rápida
 - para impedir a recorrência de taquicardia supraventricular (TSV) (a administração intravenosa de verapamil para extinguir crises de TSV foi substituída pelo uso de adenosina).
- Hipertensão: geralmente uma di-hidropiridina (p. ex., anlodipino ou nifedipino de liberação lenta; Cap. 22).
- Na prevenção da angina (p. ex., di-hidropiridina ou diltiazem).

REFERÊNCIAS E LEITURA ADICIONAL

Leitura adicional

- Opie, L.H., Gersh, B.J., 2009. Drugs for the heart, seventh ed. Saunders/ Elsevier, Philadelphia.
- Vaughan Williams, E.M., 1989. Classification of antiarrhythmic actions. In: Vaughan Williams, E.M. (Ed.), Antiarrhythmic drugs. Handbook of experimental pharmacology, vol. 89. Springer-Verlag, Berlin. (Para ver um enfoque diferente, consulte *Circulation* 1994, 84: 1848)

Aspectos específicos

Aspectos fisiológicos e fisiopatológicos

- Bagrov, A.Y., Shapiro, J.I., Fedorova, O.V., 2009. Endogenous cardiotonic steroids: physiology, pharmacology, and novel therapeutic targets. *Pharmacol. Rev.* 61, 9–38. (Revisa as interações fisiológicas entre os ECE e outros sistemas regulatórios que podem ser importantes na fisiopatologia da hipertensão essencial, na pré-eclâmpsia, na doença renal terminal, na insuficiência cardíaca congestiva e no diabetes)

- Gross, G.J., Auchampach, J.A., 2007. Reperfusion injury: does it exist? *J. Mol. Cell Cardiol.* 42, 12–18. (Conjunto de evidências que suporta o conceito de dano de reperfusão, com base em trabalho conduzido com receptores de ligantes de adenosina e opioides, e na descoberta do “pós-condicionamento” [POC] e da via de sinalização da quinase de resgate da lesão de reperfusão [RISK, reperfusion injury salvage kinase])
- Potter, L.R., Yoder, A.R., Flora, D.R., et al., 2009. Natriuretic peptides: their structures, receptors, physiologic functions and therapeutic applications. *Handb. Exp. Pharmacol.* 191, 341–366. (Revisa o histórico, estrutura, função e aplicações clínicas dos peptídeos natriuréticos e de seus receptores)
- Richards, A.M., 2009. Therapeutic potential of infused cardiac natriuretic peptides in myocardial infarction. *Heart* 95, 1299–1300. (Editorial recente sobre um assunto controverso)
- Rockman, H.A., Koch, W.J., Lefkowitz, R.J., 2002. Seven-transmembrane-spanning receptors and heart function. *Nature* 415, 206–212.
- Schoner, W., Scheiner-Bobis, G., 2007. Endogenous and exogenous cardiac glycosides: their roles in hypertension, salt metabolism, and cell growth. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 293, C509–C536. (Revisão: toca também no potencial anticâncer)
- Seddon, M., Melikian, N., Dworakowski, R., et al., 2009. Effects of neuronal nitric oxide synthase on human coronary artery diameter and blood flow in vivo. *Circulation* 119, 2656–2662. (O NO local produzido pela nNOS regula o fluxo sanguíneo basal no leito vascular coronário humano, enquanto a vasodilatação estimulada pela substância P é mediada por eNOS)
- Welsh, M.J., Hoshi, T., 1995. Molecular cardiology – ion channels lose the rhythm. *Nature* 376, 640–641. (Comentário sobre a síndrome de Ward-Romano)

Aspectos terapêuticos

- COMMIT Collaborative Group, 2005. Early intravenous then oral metoprolol in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 366, 1622–1632. (O bloqueio β precoce reduziu a fibrilação ventricular e o reinfarcto, benefícios que foram contrabalançados por aumento de choque cardiogênico em pacientes com sinais de insuficiência cardíaca; ver o comentário anexo de Sabatine, M. S. no mesmo fascículo, pp. 1587–1589)
- Fox, K., Ford, I., Steg, P.G., et al., 2008. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 372, 807–816. (A ivabradina não melhora o fluxo cardíaco em todos os pacientes com doença na artéria coronária estável e disfunção sistólica ventricular esquerda, mas melhora o fluxo em pacientes com batimentos cardíacos > 70 bpm. Ver também um artigo adjacente: Fox K., et al., 2008. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 372: 817–821)
- Hohnloser, S.H., Crijns, H.J., van Eickels, M., et al., 2009. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 360, 668–678. (4.628 pacientes com fibrilação atrial que apresentavam fatores de risco adicionais; aqueles que aleatoriamente fizeram uso de dronedarone apresentaram um menor número de hospitalizações devido a eventos cardiovasculares e maior sobrevida)
- ISIS-4 Collaborative Group, 1995. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58 050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 345, 669–685. (Ensaio impressionante: resultados desapontadores! O magnésio foi ineficaz; o nitrato oral não reduziu a mortalidade no 1º mês)
- Køber, L., Torp-Pedersen, C., McMurray, J.J.V., et al., 2008. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N. Engl. J. Med.* 358, 2678–2687.
- Kochegarov, A.A., 2003. Pharmacological modulators of voltage-gated calcium channels and their therapeutic application. *Cell Calcium* 33, 145–162.
- Lee, L., Horowitz, J., Frenneaux, M., 2004. Metabolic manipulation in ischaemic heart disease, a novel approach to treatment. *Eur. Heart J.* 25, 634–641. (Revisa quatro fármacos metabólicos antianginosos: pexidilina, trimetazidina, ranolazina e etomoxir)
- Marzilli, M., 2003. Cardioprotective effects of trimetazidine: a review. *Curr. Med. Res. Opin.* 19, 661–672. (Revisa os efeitos metabólicos desse inibidor da 3-cetoacil-CoA tiolase e a ausência de efeitos hemodinâmicos desse fármaco na angina pectoris estável)
- Rahimtoola, S.H., 2004. Digitalis therapy for patients in clinical heart failure. *Circulation* 109, 2942–2946. (Revisão)
- Roden, D.M., 2004. Drug therapy: drug-induced prolongation of the QT interval. *N. Engl. J. Med.* 350, 1013–1022. (Efeito adverso de grande importância no desenvolvimento de fármacos; ver também o Cap. 57)
- Ruskin, J.N., 1989. The cardiac arrhythmia suppression trial (CAST). *N. Engl. J. Med.* 321, 386–388. (Ensaio de grande influência que mostra um aumento da mortalidade com o tratamento ativo, apesar da supressão da arritmia)

O sistema vascular

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Este capítulo trata da farmacologia dos vasos sanguíneos. As paredes das artérias, arteríolas, vênulas e veias contêm musculatura lisa cujo estado contrátil é controlado por hormônios circulantes e por mediadores liberados, localmente, das terminações nervosas simpáticas (Cap. 12) e células endoteliais. Essas substâncias agem, principalmente, regulando o Ca^{2+} nas células musculares lisas vasculares, conforme descrito no Capítulo 4. No presente capítulo, consideramos o controle da musculatura lisa vascular pelo endotélio e pelo sistema renina-angiotensina, seguido pelas ações de fármacos vasoconstritores e vasodilatadores. Finalmente, consideramos brevemente os usos clínicos dos fármacos vasoativos em algumas doenças importantes, como hipertensão (pulmonar e sistêmica), insuficiência cardíaca, choque, doença vascular periférica e doença de Raynaud. O uso dos fármacos vasoativos no tratamento da angina é descrito no Capítulo 21.

INTRODUÇÃO

Neste capítulo estudaremos de maneira sucinta a estrutura e função do sistema vascular. As ações dos fármacos sobre o sistema vascular podem ser divididas em efeitos sobre:

- a resistência vascular sistêmica total ("periférica"), um dos principais determinantes na pressão arterial
- a resistência de certos leitos vasculares individuais, a qual determina a distribuição local do fluxo sanguíneo para e em diferentes órgãos; tais efeitos são relevantes para o tratamento farmacológico da angina (Cap. 21), fenômeno de Raynaud, hipertensão pulmonar e choque circulatório
- a complacência da aorta e a reflexão de onda de pulso, que são relevantes para o tratamento da insuficiência cardíaca e da angina
- o tônus venoso e o volume sanguíneo (a "plenitude" da circulação), que juntos determinam a pressão venosa central e são relevantes para o tratamento da insuficiência cardíaca e da angina; os diuréticos (que reduzem o volume sanguíneo) são discutidos no Capítulo 28
- ateroma (Cap. 23) e trombose (Cap. 24)
- a formação de novos vasos (angiogênese) — importante, por exemplo, na retinopatia diabética (Cap. 30) e no tratamento de doença maligna (Cap. 55).

Os efeitos dos fármacos considerados neste capítulo são causados por ações nas células da musculatura lisa vascular. Assim como outros músculos, essa musculatura contrai-se quando a concentração citoplasmática de Ca^{2+} ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) aumenta, porém o acoplamento entre $[\text{Ca}^{2+}]_i$ e contração é menos específico do que no músculo estriado ou cardíaco (Cap. 4). Os vasoconstritores e vasodilatadores atuam aumentando ou reduzindo a $[\text{Ca}^{2+}]_i$ e/ou alterando a sensibilidade da maquinaria contrátil à $[\text{Ca}^{2+}]_i$. A Figura 4.10 resume os mecanismos celulares envolvidos no controle da contração e relaxamento da musculatura lisa. O controle do tônus muscular liso vascular por diferentes mediadores é descrito em outros capítulos (norepinefrina no Cap. 14, 5-HT no Cap. 15,

prostanoides no Cap. 17, óxido nítrico [NO] no Cap. 20, peptídeos natriuréticos cardíacos no Cap. 21, hormônio antidiurético no Cap. 32). Aqui focaremos em primeiro lugar os mediadores derivados do endotélio e o sistema renina-angiotensina-aldosterona, para depois observarmos as ações dos fármacos vasoativos e seus usos no tratamento de alguns problemas clínicos (hipertensão, insuficiência cardíaca, choque, doença vascular periférica e doença de Raynaud).

ESTRUTURA E FUNÇÃO DO SISTEMA VASCULAR

O sangue é ejetado a cada batimento cardíaco do ventrículo esquerdo para a aorta, de onde flui rapidamente para os órgãos através de grandes artérias de condução. Sucessivas ramificações levam, através de artérias musculares, a arteríolas (endotélio cercado por uma camada de músculo liso com apenas uma célula de espessura) e capilares (tubos desprovidos de endotélio), onde ocorrem trocas gasosas e de nutrientes. Os capilares coalescem para formar vênulas pós-capilares, vênulas e veias cada vez maiores, levando, através da veia cava, ao coração direito. O sangue desoxigenado ejetado do ventrículo direito percorre a artéria pulmonar, os capilares pulmonares e as veias pulmonares de volta ao átrio esquerdo.¹ Pequenas artérias musculares e arteríolas são os principais vasos de resistência, enquanto as veias são vasos de capacitância que contêm uma grande fração do volume sanguíneo total. Em termos de função cardíaca, portanto, as artérias e as arteríolas regulam a *pós-carga*, enquanto as veias e os vasos pulmonares regulam a *pré-carga* dos ventrículos.

As propriedades viscoelásticas das grandes artérias determinam a complacência arterial (*i. e.*, o grau em que o volume do sistema arterial aumenta quando a pressão aumenta). Este é um fator importante em um sistema circulatório impulsionado por uma bomba intermitente, como o coração. O sangue ejetado do ventrículo esquerdo é acomodado pela distensão da aorta, que absorve as pulsações e oferece um fluxo relativamente constante aos tecidos. Quanto maior a complacência da aorta, maior a eficácia em amortecer as flutuações² e menores as oscilações da pressão arterial com cada batimento cardíaco (*i. e.*, a diferença entre a pressão sistólica e a diastólica, conhecida como "pressão diferencial"). A reflexão da onda de pressão a partir dos pontos de ramificação na árvore vascular também sustenta a pressão arterial durante a diástole. Em pessoas jovens, isto auxilia a preservar uma perfusão constante de órgãos vitais, como o rim, durante a diástole.

¹William Harvey (médico do rei Charles I) inferiu a circulação do sangue com base em experimentos quantitativos de grande elegância, muito tempo antes que a invenção do microscópio possibilitasse a confirmação visual dos minúsculos vasos que ele predissera. Este triunfo intelectual não fez bem algum à sua posição como médico, e Aubrey observou que "sua clientela caiu muito, e era tido pelo vulgo como uma pessoa 'de miolo mole'".

²Esta ação amortecedora é chamada efeito *windkessel*. O mesmo princípio foi usado para manter um fluxo constante, e não intermitente, nas bombas usadas antigamente em incêndios.

No entanto, a reflexão excessiva pode aumentar patologicamente a pressão sistólica na aorta. Isto resulta do endurecimento da aorta pela perda de elastina durante o envelhecimento, especialmente em pessoas com hipertensão. A elastina é substituída por colágeno sem elasticidade. O trabalho cardíaco (Cap. 21) pode ser reduzido por aumento da complacência arterial ou por redução da reflexão da onda arterial, mesmo que o débito cardíaco e a pressão arterial média não se alterem. Acima de 55 anos de idade a pressão diferencial e o endurecimento aórtico são fatores de risco importantes para doença cardíaca.

CONTROLE DO TÔNUS DA MUSCULATURA LISA VASCULAR

Dois importantes sistemas fisiológicos regulam o tônus vascular: o endotélio vascular e o sistema renina-angiotensina.

ENDOTÉLIO VASCULAR

Um novo capítulo em nossos conhecimentos sobre controle vascular abriu-se com a descoberta de que o endotélio vascular atua não somente como barreira passiva entre plasma e líquido extracelular, mas também como fonte de numerosos e potentes mediadores. Estes controlam ativamente a contração da musculatura lisa subjacente, bem como influenciam a função plaquetária e das células mononucleares; os papéis do endotélio na hemostasia e trombose são discutidos no Capi-

tulo 24. Estão envolvidas várias classes distintas de mediadores (Fig. 22.1).

- *Prostanoides* (Cap. 17). Uma nova era iniciou-se com a descoberta da prostaglandina PGI_2 (prostaciclina), por Bunting, Gryglewski, Moncada e Vane 1976). Este mediador, atuando sobre receptores IP (Cap. 17), relaxa a musculatura lisa e inibe a agregação plaquetária por ativação da adenilil ciclase. As células endoteliais de microvasos sintetizam também a PGE_2 , que é um vasodilatador direto e inibe a liberação de norepinefrina das terminações nervosas simpáticas, conquanto não tenha o efeito da PGI_2 sobre as plaquetas. Os intermediários endoperóxidos de prostaglandina (PGG_2 , PGH_2) são fatores de contração derivados do endotélio que atuam através dos receptores TP de tromboxanos (TX).
- *Óxido nítrico (NO)* (Cap. 20). O fator de relaxamento derivado do endotélio (EDRF, do inglês, *endothelium-derived relaxing factor*) foi descrito por Furchgott e Zawadzki, em 1980, e identificado como NO pelos grupos de Moncada e de Ignarro (ver Fig. 20.2). Estas descobertas expandiram enormemente nossos conhecimentos sobre o papel do endotélio. O NO ativa a guanilil ciclase. É liberado de forma contínua nos vasos de resistência, dando origem ao tônus vasodilatador e contribuindo para o controle fisiológico da pressão arterial. Além de causar relaxamento vascular, inibe a proliferação de células musculares lisas vasculares, inibe a adesão e agregação plaquetárias e inibe a adesão e a migração de monócitos;

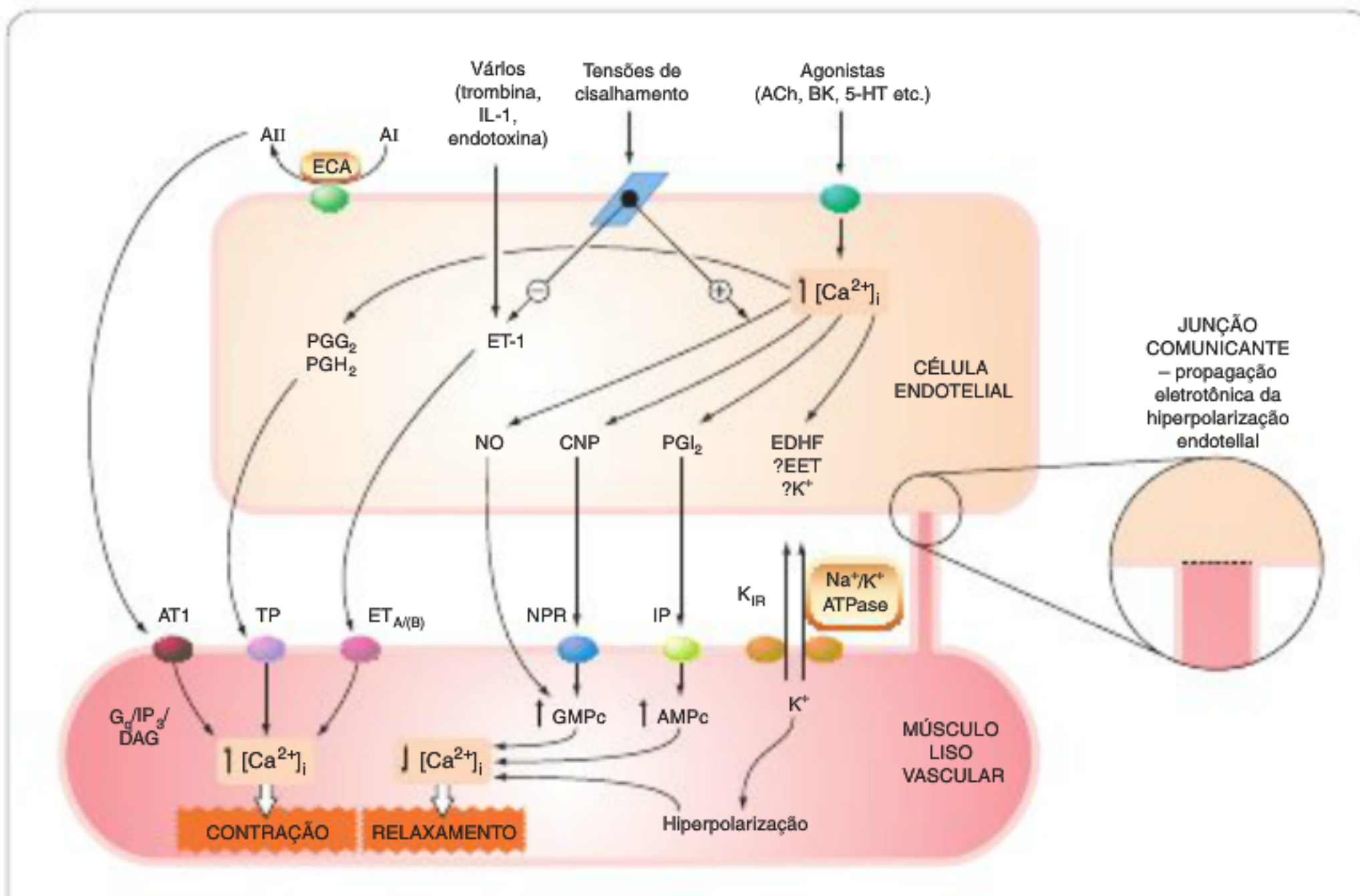


Fig. 22.1 Mediadores derivados do endotélio. O esquema mostra alguns dos mediadores mais importantes para contração e relaxamento derivados do endotélio; muitos (ou até mesmo todos) os vasoconstritores também causam mitogênese do músculo liso, enquanto os vasodiladores comumente inibem a mitogênese. 5-HT, 5-hidroxitriptamina; A, angiotensina; ECA, enzima conversora de angiotensina; ACh, acetilcolina; AT₁, receptor AT₁ da angiotensina; BK, bradicinina; CNP, peptídeo natriurético C; DAG, diacilglicerol; EDHF, fator hiperpolarizante derivado do endotélio; EET, ácido epoxieicosatetraenoico; ET-1, endotelina-1; ET_{A/B}, receptores A (e B) de endotelina; G_s, proteína G; IL-1, interleucina-1; IP, receptor de prostanoide I; IP₃, 1,4,5-trisfosfato de inositol; K_{IR}, canal de potássio retificador de entrada; Na⁺/K⁺-ATPase, bomba eletrogênica; NPR, receptor de peptídeo natriurético; PG, prostaglandina; TP, receptor de prostanoide T.

Músculo liso vascular



- O músculo liso vascular é controlado por mediadores secretados por nervos simpáticos (Caps. 21 e 14) e endotélio vascular, e por hormônios circulantes.
- A contração da célula muscular lisa é iniciada por uma elevação da $[Ca^{2+}]_i$, que ativa a quinase de cadeias leves da miosina, causando fosforilação da miosina. Alternativamente, o que ocorre é sensibilização dos miofilamentos ao Ca^{2+} por inibição da miosina fosfatase (Cap. 4).
- Fármacos podem causar contração através de um ou mais mecanismos:
 - liberação de Ca^{2+} através do trifosfato de inositol
 - despolarização da membrana, abrindo os canais de cálcio controlados por voltagem e causando entrada de Ca^{2+}
 - aumento da sensibilidade ao Ca^{2+} através de ações sobre a quinase de cadeia leve da miosina e/ou miosina fosfatase (Cap. 4, Fig. 4.9)
- Fármacos causam relaxamento por:
 - inibição da entrada de Ca^{2+} através dos canais de cálcio operados por voltagem, direta (p. ex., **nifedipino**) ou indiretamente por hiperpolarização da membrana (p. ex., ativadores dos canais de potássio, como o metabólito ativo do **minoxidil**).
 - aumento do AMPc ou GMPc intracelulares; o AMPc inativa a quinase da cadeia leve da miosina e facilita o efluxo de Ca^{2+} ; o GMPc opõe-se aos aumentos de $[Ca^{2+}]_i$ induzidos por agonistas.

consequentemente, pode proteger os vasos contra aterosclerose e trombose (Caps. 23 e 24).

- **Peptídeos.** O endotélio secreta vários peptídeos vasoativos. O **peptídeo natriurético C** (Cap. 21) e a **adrenomedulina** (um peptídeo vasodilatador originalmente descoberto em um tumor de suprarenal — feocromocitoma —, mas expresso em muitos tecidos, inclusive no endotélio vascular) são vasodilatadores que atuam, respectivamente, através do GMPc e do AMPc. A **angiotensina II**, formada pela enzima conversora de angiotensina (ECA) na superfície das células endoteliais (ver adiante) e a **endotelina** são potentes peptídeos vasoconstritores derivados do endotélio.
- **Fatores de hiperpolarização derivados do endotélio** (EDHFs, do inglês, *endothelium-derived hyperpolarisation factors*). A PGI_2 e o NO hiperpolarizam a musculatura lisa vascular, e esse efeito pode contribuir para os efeitos relaxantes desses mediadores. Mesmo na presença de inibição completa da síntese de prostaglandinas e de NO, a dilatação dependente do endotélio em resposta a vários mediadores (inclusive acetilcolina e bradicinina) persiste em alguns vasos. Diversos mediadores derivados do endotélio foram implicados nesse efeito, incluindo os **ácidos epoxieicosatrienoicos** (EETs — derivados de enzimas do citocromo P450 endoteliais), diferentes produtos de lipoxigenases (LOX), **peróxido de hidrogênio** (H_2O_2), **monóxido de carbono** (CO), **sulfeto de hidrogênio** (H_2S) e o **peptídeo natriurético C** (CNP) — ver Félétou & Vanhoutte (2009). Além desses, estes autores definem um EDHF adicional, que seria dependente de canais de potássio ativados por cálcio (K_{Ca}) nas células endoteliais. Como o próprio nome indica, tais canais são ativados por aumento da $[Ca^{2+}]_i$ na célula endotelial.

Além de secretar mediadores vasoativos, as células endoteliais expressam várias enzimas e mecanismos de transporte

que atuam sobre os hormônios circulantes e são importantes alvos da ação de fármacos. A ECA é um exemplo particularmente importante (ver adiante).

Muitos mediadores derivados do endotélio são mutuamente antagonistas, evocando a imagem de jogadores de rúgbi que se opõem, oscilando para frente e para trás em uma contenda; em momentos de exasperação, a pergunta é se tudo isso faz sentido ou se o projetista simplesmente não conseguiu se decidir! Faz-se uma distinção importante entre mecanismos que são tonicamente ativos em vasos de resistência em condições basais, pois é este o caso com a divisão noradrenérgica do sistema nervoso (Cap. 14), com o NO (Cap. 20) e a endotelina (ver adiante), e aqueles que operam principalmente em resposta a trauma, inflamação etc., como ocorre com a PGI_2 . Alguns dos que pertencem ao segundo grupo podem ser funcionalmente redundantes, representando talvez vestígios de mecanismos que foram importantes na evolução, ou podem, simplesmente, estar tomando fôlego na linha lateral do campo e estão prontos para voltar à briga se chamados pela ocorrência de alguma agressão vascular. Evidências para tal papel de “reforço” vêm, por exemplo, de camundongos que não possuem o receptor IP para PGI_2 e que têm uma pressão arterial normal e não desenvolvem trombose espontânea, mas são mais sensíveis a estímulos vasoconstritores e trombóticos do que seus congêneres selvagens (Murata *et al.*, 1997).

O ENDOTÉLIO NA ANGIOGÊNESE

Como foi esboçado no Capítulo 8, a função de barreira do endotélio vascular difere acentuadamente entre diferentes órgãos, e seu desenvolvimento durante a angiogênese é controlado por vários fatores de crescimento, incluindo o *fator de crescimento endotelial vascular* (VEGF, do inglês, *vascular endothelial growth factor*) e vários fatores específicos de tecidos, como o VEGF de glândulas endócrinas. Estes têm funções em processos de reparo e na patogênese (p. ex., crescimento tumoral e na neovascularização no olho — importante causa de cegueira em pacientes com diabetes *mellitus*). Esses fatores e seus receptores são alvos potencialmente frutíferos para desenvolvimento de fármacos e novas terapias (inclusive terapias gênicas, Cap. 59).

ENDOTELINA

Descoberta, biossíntese e secreção

Hickey *et al.* descreveram um fator vasoconstritor produzido por culturas de células endoteliais em 1985. Ele foi identificado como **endotelina**, um peptídeo com 21 resíduos, por Yanagisawa *et al.* (1988), que conseguiram, em espaço de tempo impressionantemente curto, o isolamento, a análise e a clonagem do gene para este peptídeo, que naquele tempo foi o vasoconstritor mais potente conhecido.³

▼ Três genes codificam diferentes sequências (ET-1, ET-2 e ET-3), cada um com uma estrutura distinta “em cajado de pastor” produzida por duas pontes dissulfeto internas. Essas isoformas se expressam diferentemente em órgãos como o cérebro e as suprarenais (Tabela 22.1), sugerindo que as endotelinas tenham funções além do sistema cardiovascular, e isto é apoiado por observações em camundongos onde o gene que codifica ET-1 se desagrega (ver adiante). A ET-1 é a única endotelina presente nas células endoteliais e também se expressa em muitos outros tecidos. Sua síntese e ações são resumidas, esquematicamente, na Figura 22.2. A ET-2 se distribui muito menos amplamente: está presente no rim e no intestino. A ET-3 está presente no cérebro, pulmão, intestino e suprarenal. A ET-1 é sintetizada a partir de

³Subsequentemente, um peptídeo com 11 resíduos (**urotensina**) foi isolado do cérebro de peixes e mostrou-se 50 a 100 vezes mais potente como vasoconstritor do que a endotelina em alguns vasos sanguíneos. Esse mediador e seu receptor são expressos nos tecidos humanos, porém sua função no homem, se é que existe alguma, continua um mistério.

Tabela 22.1 Distribuição de endotelinas e receptores de endotelinas em vários tecidos^a

Tecidos	Endotelina			Receptor de endotelina	
	1	2	3	ET _A	ET _B
Tecido vascular Endotélio	++++				+
Músculo liso	+			++	
Cérebro	+++		+	+	+++
Rim	++	++	+	+	++
Intestinos	+	+	+++	+	+++
Suprarrenal	+		+++	+	++

^aNíveis de expressão de endotelinas ou do RNAm do receptor e/ou endotelinas imunorreativas: +++, mais alto; ++, alto; +, moderado; +, baixo. (Adaptado de: Masaki T 1993 Endocr Rev 14:256-268.)

uma molécula precursora com 212 resíduos (pré-pró-ET), que é processada dando origem a uma “ET-1 grande” e finalmente clivada por uma enzima conversora de endotelina para produzir ET-1. Ocorre a clivagem não na posição Lis-Arg ou Arg-Arg habitual, mas em um par Trp-Val, o que indica a ação de uma endopeptidase muito atípica. A enzima conversora é uma metaloprotease e é inibida por **fosforamidona*** (uma ferramenta farmacológica mas sem uso terapêutico). A ET-1 grande é convertida em ET-1 no meio intracelular e também na superfície das células endoteliais e de células da musculatura lisa.

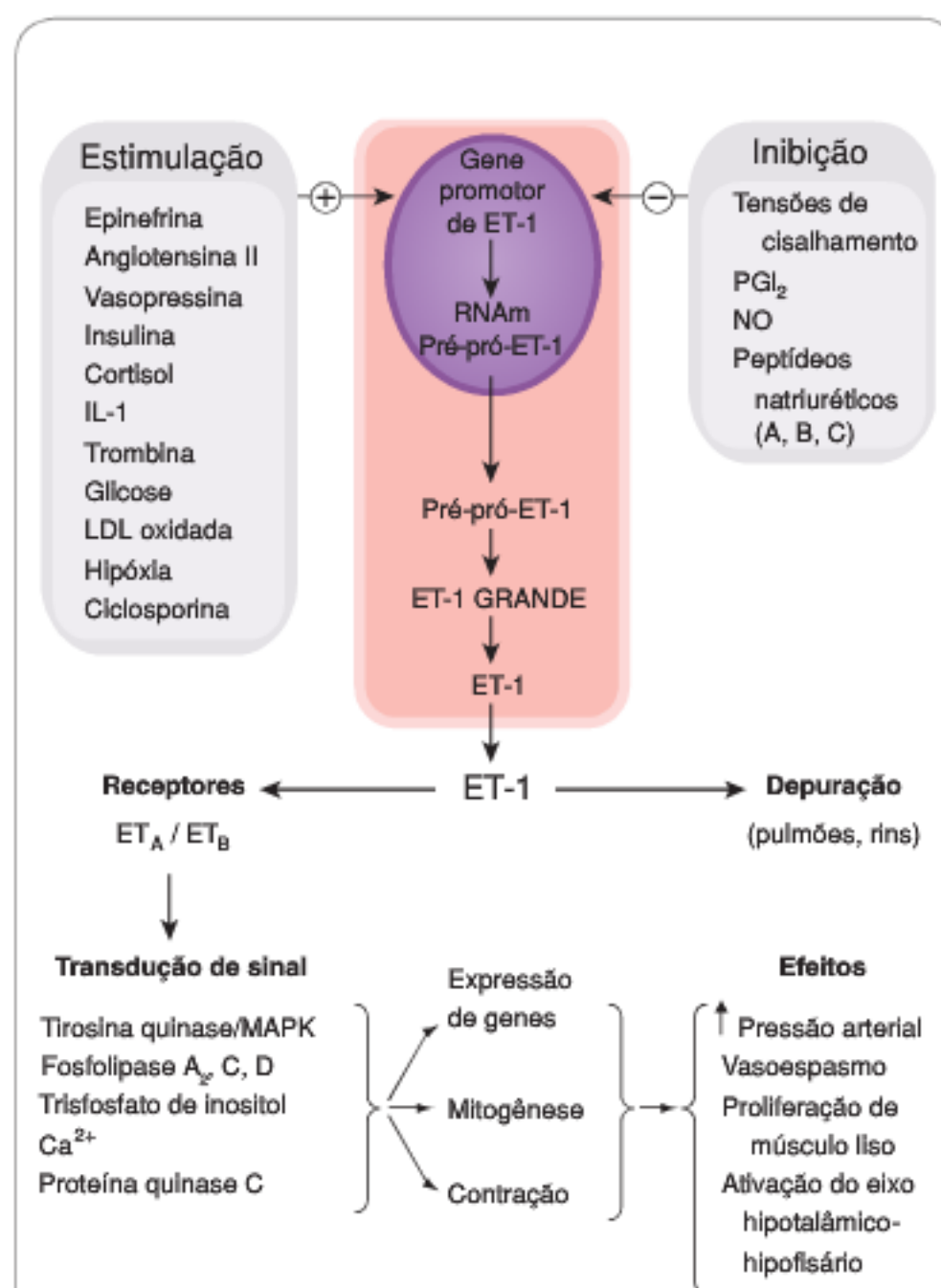
Os estímulos para síntese de endotelina incluem muitos mediadores vasoconstritores liberados por trauma ou inflamação, incluindo plaquetas ativadas, endotoxina, trombina, várias citocinas e fatores de crescimento, angiotensina II, hormônio antidiurético (ADH, do inglês, *antidiuretic hormone*), epinefrina, insulina, hipóxia e pequenas tensões de cisalhamento. Entre os inibidores da síntese de ET citam-se NO, peptídeos natriuréticos, PGE₂, PGI₂, heparina e altas tensões de cisalhamento.

Os mecanismos de liberação da ET-1 não estão bem elucidados. Há evidências de que a ET-1 pré-formada possa ser armazenada em células endoteliais, embora provavelmente não em grânulos. A concentração de ET-1 no plasma é baixa (< 5 pmol/l), em comparação com as concentrações que ativam os receptores de endotelina. Entretanto, as concentrações no espaço extracelular entre o endotélio e a musculatura lisa vascular são provavelmente muito mais altas, e os antagonistas dos receptores de endotelina (ver adiante) causam vasodilatação quando infundidos diretamente na artéria braquial. Este fato é compatível com atividade vasoconstritora tônica mediada por ET-1 na vasculatura de resistência. A ET-1 tem meia-vida de eliminação de menos de 5 minutos, apesar de sua duração de ação muito mais prolongada, e a depuração ocorre principalmente no pulmão e nos rins.

Receptores e efeitos da endotelina

Há dois tipos de receptores de endotelina, designados ET_A e ET_B (Tabela 22.2), ambos acoplados a proteínas G (Cap. 3). A resposta global predominante é vasoconstrição.

▼ A endotelina-1 ativa, preferencialmente, os receptores ET_A. O RNA mensageiro para o receptor ET_A se expressa em muitos tecidos humanos, incluindo musculatura lisa vascular, coração,

**Fig. 22.2** Síntese, ações e efeitos da endotelina-1 (ET-1).

O esquema mostra apenas algumas das ações mais importantes. IL-1, interleucina-1; LDL, lipoproteína de baixa densidade; MAPK, proteína quinase ativada por mitógenos; NO, óxido nítrico; PGI₂, prostaglandina I₂.

Tabela 22.2 Receptores de endotelinas

Receptor	Afinidade	Resposta farmacológica
ET _A	ET-1 = ET-2 > ET-3	Vasoconstrição, constrição brônquica, estimulação da secreção de aldosterona
ET _B	ET-1 = ET-2 = ET-3	Vasodilatação, inibição da agregação plaquetária <i>ex vivo</i>

(De: Masaki T 1993 Endocr Rev 14:256-268.)

pulmão e rim. Não se expressa no endotélio. As respostas mediadas pelo ET_A incluem vasoconstrição, constrição brônquica e secreção de aldosterona. Os receptores ET_A são acoplados à fosfolipase C, que estimula as trocas Na⁺/H⁺, a proteína quinase C e a mitogênese, bem como causam vasoconstrição através de liberação de Ca²⁺ mediada pelo trisfosfato de inositol (Cap. 3). Há vários antagonistas parcialmente seletivos do receptor ET_A, incluindo BQ-123 (um pentapeptídeo cíclico) e vários fármacos não peptídicos ativos por via oral (p. ex., **bosentana**, um antagonista ET_A/ET_B misto, usado no tratamento de hipertensão arterial pulmonar — ver adiante). Os receptores ET_B são ativados em um grau semelhante pelas três isoformas de endotelina, mas a *sar*-

*Nota da Revisão Científica: Não registrada na lista DCB da Anvisa.

fotoxina S6c (um peptídeo com 21 resíduos que compartilha a estrutura em cajado das endotelinas e foi isolado do veneno de uma serpente africana) é um agonista seletivo e demonstrou-se útil como ferramenta farmacológica para estudar o receptor ET_B . O RNA mensageiro para o receptor ET_B se expressa, principalmente, no cérebro (especialmente no córtex cerebral e no cerebelo), com expressão moderada na aorta, coração, pulmão, rim e suprarenais. Diferentemente do receptor ET_A , expressa-se altamente no endotélio, onde pode iniciar *vasodilatação* por estimular a produção de NO e PGI_2 , mas também está presente na musculatura lisa vascular, onde inicia vasoconstrição como o receptor ET_A . Os receptores ET_B possuem um papel na eliminação de ET-1 da circulação, e os antagonistas de ET com afinidade pelos receptores ET_B consequentemente aumentam a concentração plasmática de ET-1, complicando a interpretação dos experimentos com esses fármacos.

Funções da endotelina

A endotelina-1 é um mediador *parácrino*, e não um hormônio circulante, embora estimule a secreção de vários hormônios (ver adiante). A administração de um antagonista do receptor ET_A ou de fosforamidona na artéria braquial aumenta o fluxo sanguíneo no antebraço; ademais, antagonistas do receptor ET_A diminuem a pressão arterial, sugerindo que a ET-1 contribui para o tônus vasoconstritor e para o controle da resistência vascular periférica. As endotelinas têm várias outras funções possíveis, afetando os seguintes:

- liberação de vários hormônios, inclusive o peptídeo natriurético atrial, a aldosterona, a epinefrina e hormônios hipotalâmicos e hipofisários
- natriurese e diurese via ações de ET-1 derivada do ducto coletor atuando sobre receptores ETB nas células epiteliais tubulares (Ge *et al.*, 2006)
- síntese de tireoglobulina (a concentração de ET-1 nos folículos da tireoide é extremamente alta)
- controle do fluxo sanguíneo uteroplacentário (a ET-1 está presente em concentrações muito altas no líquido amniótico)
- vasoespasmos renal e cerebral (Fig. 22.3)
- desenvolvimento do sistema cardiorrespiratório (caso o gene ET-1 seja adulterado experimentalmente em camundongos, ocorrem anomalias de desenvolvimento dos tecidos do arco faríngeo e os homozigotos morrem de insuficiência respiratória ao nascimento), e os antagonistas do receptor ET são teratogênicos,

Papel do endotélio no controle do músculo liso vascular

- As células endoteliais liberam mediadores vasoativos, incluindo a prostaciclina (PGI_2) e o óxido nítrico (NO) (vasodilatadores) e a endotelina (vasoconstritor).
- Muitos vasodilatadores (p. ex., acetilcolina e bradicinina) atuam através da produção endotelial de NO. Este gás é derivado da arginina e é produzido quando a $[Ca^{2+}]_i$ aumenta na célula endotelial ou quando aumenta a sensibilidade da NO sintase endotelial ao Ca^{2+} (Fig. 20.3).
- O NO relaxa o músculo liso, aumentando a formação de GMPc.
- A endotelina é um peptídeo vasoconstritor potente e de ação prolongada, liberado de células endoteliais por muitos fatores químicos e físicos. Não fica confinada aos vasos e tem vários papéis funcionais.

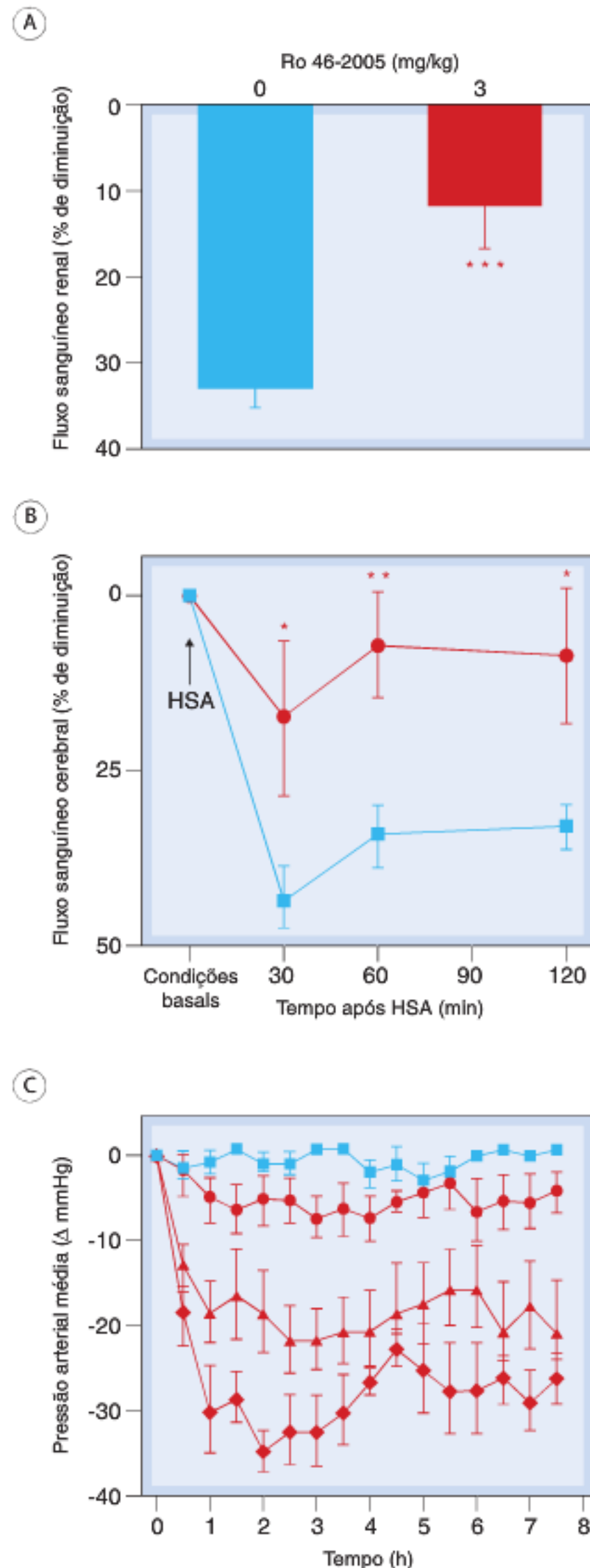
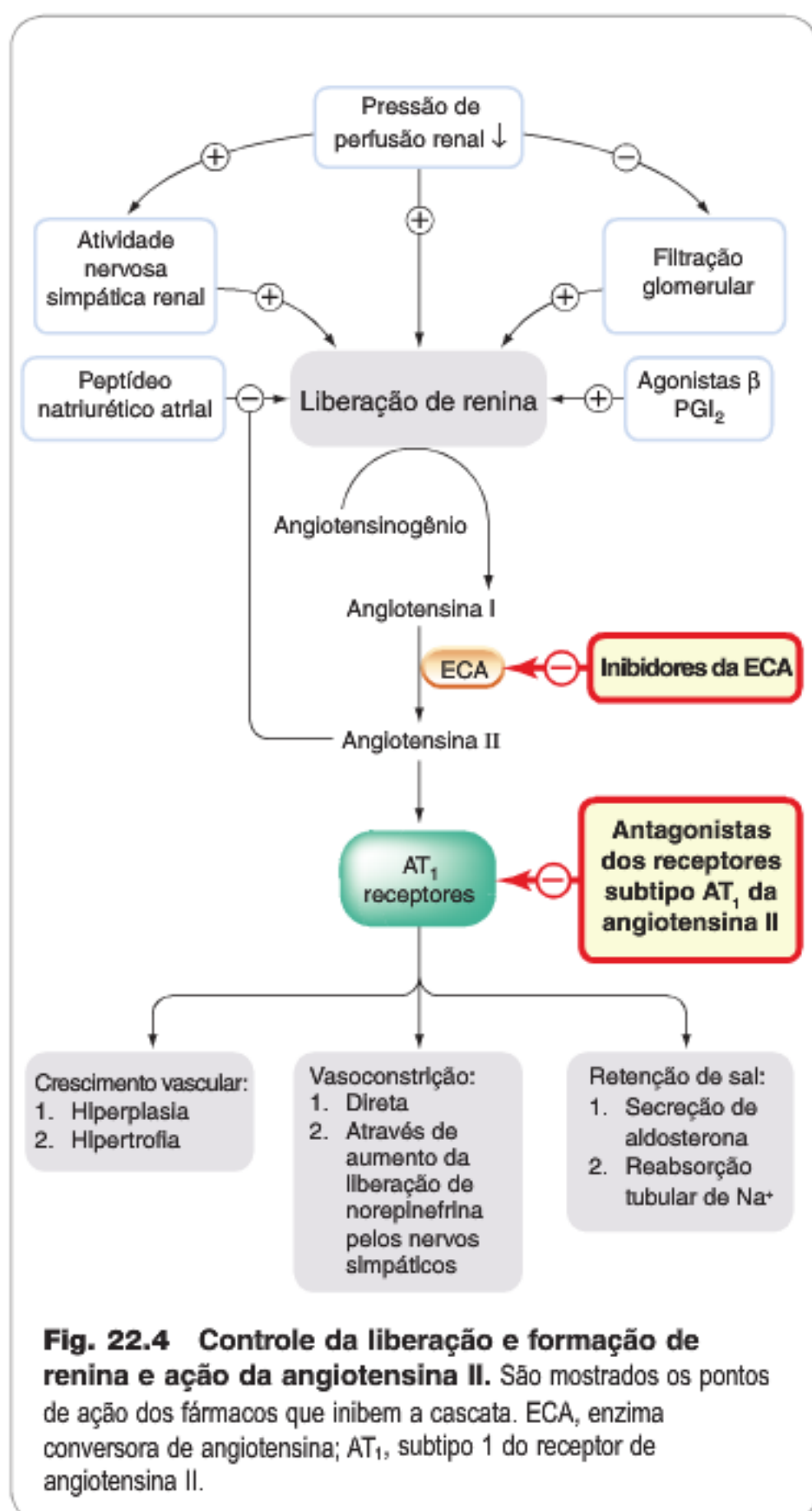


Fig. 22.3 Efeitos *in vivo* de um antagonista potente não peptídico dos receptores ET_A e ET_B da endotelina-1, Ro 46-2005, em três modelos animais. **[A]** Prevenção de vasoconstrição renal pós-isquêmica pelo Ro 46-2005 em ratos. **[B]** Prevenção da diminuição do fluxo sanguíneo cerebral pelo Ro 46-2005 após hemorragia subaracnoide (HSA) em ratos tratados com placebo (azul) ou com Ro 46-2005 (vermelho). **[C]** Efeito do Ro 46-2005 administrado por via oral sobre a pressão arterial média em macacos-estilo com depleção de sódio tratados com placebo (azul) ou doses crescentes de antagonista (vermelho: $\bullet < \blacktriangle < \blacklozenge$). (De Clozel M *et al.* 1993 *Nature* 365:759-761.)

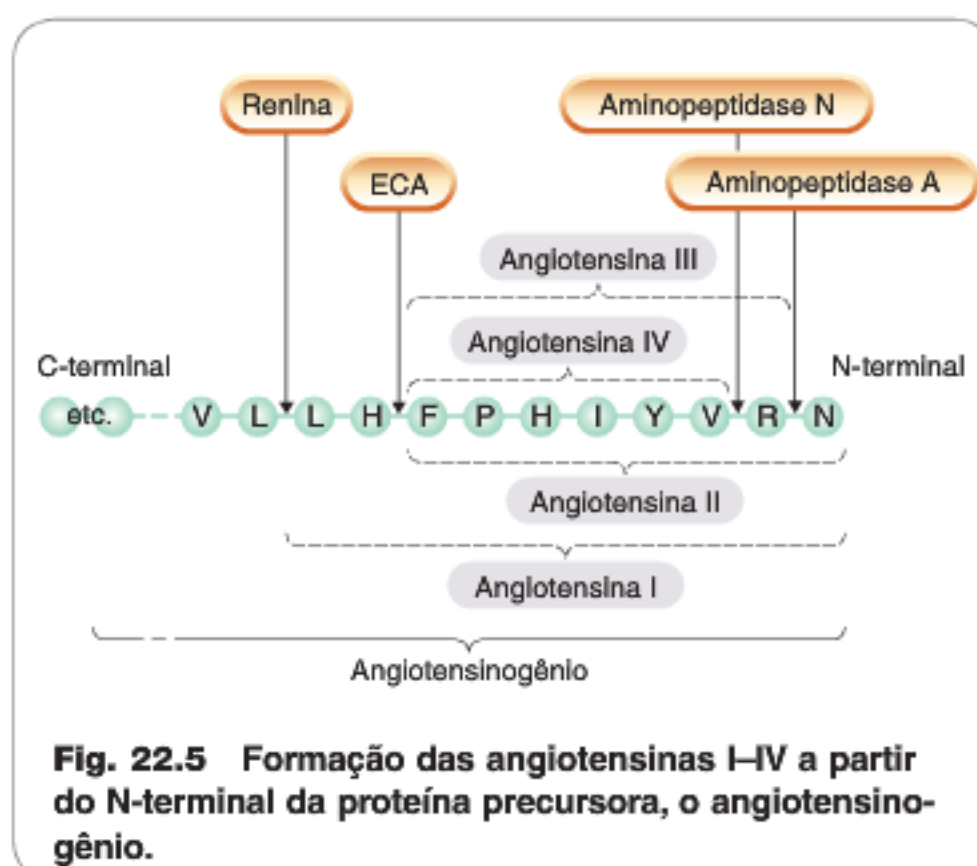


causando distúrbios do desenvolvimento cardiorrespiratório.

SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

O sistema renina-angiotensina tem ação sinérgica com a divisão simpática do sistema nervoso, aumentando por exemplo a liberação de norepinefrina das terminações nervosas simpáticas. Estimula a secreção de aldosterona e desempenha um papel central no controle da eliminação de Na⁺ e do volume de líquido, bem como do tônus vascular.

O controle da secreção de renina (Fig. 22.4) é compreendido apenas em parte. É uma enzima proteolítica que é secretada pelo *aparelho justaglomerular* (Fig. 28.2) em resposta a vários estímulos fisiológicos, incluindo uma queda da pressão de perfusão renal ou uma queda da concentração de Na⁺ no túbulo distal que é detectada pela *macula densa* (uma parte especializada do túbulo distal aposta ao aparelho justaglomerular). A atividade nervosa simpática renal, os agonistas de receptores β-adrenérgicos e a PGI₂ estimulam diretamente a secreção de renina, enquanto a angiotensina II causa inibição em retroalimentação (*feedback*). O peptídeo natriurético atrial (Cap. 21) também inibe a secreção de renina. A renina é removida rapidamente do plasma. Atua sobre o *angiotensinogênio*



(uma globulina plasmática produzida no fígado), destacando um decapeptídeo, a *angiotensina I*.

A angiotensina I não tem atividade apreciável em si mesma, mas é convertida pela *enzima conversora de angiotensina* (ECA) em um octapeptídeo, a *angiotensina II*, que é um potente vasoconstritor. A angiotensina II é substrato para enzimas (aminopeptidases A e N) que removem resíduos isolados de aminoácidos, dando origem, respectivamente, à angiotensina III e à angiotensina IV (Fig. 22.5). Estas têm sido encaradas como de pouca importância, mas agora sabe-se que a angiotensina III estimula a secreção de aldosterona e está envolvida na sensação de sede. A angiotensina IV também tem ações distintas, provavelmente através de seu próprio receptor, incluindo a liberação endotelial do *inibidor-1 do ativador do plasminogênio* (Cap. 21). Os receptores para angiotensina IV têm distribuição característica, inclusive no hipotálamo.

A enzima conversora da angiotensina é uma enzima ligada à membrana na superfície de células endoteliais e é particularmente abundante no pulmão, que tem uma vasta superfície de endotélio vascular.⁴ A isoforma comum de ECA também está presente em outros tecidos vasculares, incluindo o coração, o cérebro, o músculo estriado e o rim, e não se restringe às células endoteliais.⁵ Consequentemente, pode ocorrer formação local de angiotensina II em diferentes leitos vasculares, o que proporciona controle local independente da angiotensina II veiculada pelo sangue. A ECA inativa a bradicinina (Cap. 19) e alguns outros peptídeos. Isto pode contribuir para as ações farmacológicas dos inibidores da ECA, como será discutido adiante. As principais ações da angiotensina II são mediadas através dos receptores AT₁ e/ou AT₂, que pertencem à família dos receptores acoplados às proteínas G. Os efeitos mediados pelos receptores AT₁ incluem:

- vasoconstrição generalizada, especialmente acentuada em arteríolas eferentes dos glomérulos renais
- aumento da liberação de norepinefrina, reforçando os efeitos simpáticos
- reabsorção tubular proximal de Na⁺
- secreção de aldosterona do córtex da suprarrenal (Cap. 32)
- crescimento de células cardíacas e vasculares.⁶

⁴Aproximadamente a de um campo de futebol.

⁵Também está presente uma isoforma diferente de ECA no testículo, e camundongos machos que não possuem esta ECA têm a fertilidade acentuadamente reduzida.

⁶Esses efeitos são iniciados pelo receptor AT₁ acoplado a proteínas G atuando pelas mesmas vias intracelulares de fosforilação de tirosina usadas pelas citocinas, por exemplo, a via Jak/Stat (Cap. 3).

Tabela 22.3 Classificação dos fármacos vasoativos de ação indireta

Local	Mecanismo	Exemplos	Ver Capítulo
Vasoconstritores			
Nervos simpáticos	Liberação de norepinefrina (noradrenalina)	Tiramina	14
	Bloqueia captura de norepinefrina	Cocaína	14
Endotélio	Liberação de endotelina	Angiotensina II (parcialmente)	Este capítulo
Vasodilatadores			
Nervos simpáticos	Inibem a liberação de norepinefrina	Prostaglandina E ₂ , guanetidina	12, 14
Endotélio	Liberação de óxido nítrico	Acetilcolina, substância P	20
Sistema nervoso central	Inibição vasomotora	Anestésicos	40
Enzimas	Inibição da enzima conversora de angiotensina	Captopril	Este capítulo

Os receptores AT₂ são expressos durante a vida fetal e em regiões distintas do cérebro em adultos. Podem estar envolvidos no crescimento, desenvolvimento e comportamento exploratório. Os efeitos cardiovasculares dos receptores AT₂ (inibição do crescimento celular e redução da pressão arterial) são relativamente sutis e se opõem aos dos receptores AT₁.

A via renina-angiotensina-aldosterona contribui para a patogênese da insuficiência cardíaca, e várias classes muito importantes de fármacos terapêuticos atuam em diferentes pontos da via (ver adiante).

FÁRMACOS VASOATIVOS

Os fármacos podem afetar a musculatura lisa vascular, atuando diretamente sobre as células musculares lisas, ou indiretamente, por exemplo, sobre as células endoteliais, sobre as terminações nervosas simpáticas ou sobre o sistema nervoso central (SNC) (Tabela 22.3). Os mecanismos dos vasoconstritores e vasodilatadores de ação direta estão resumidos na Figura 4.10. Muitos fármacos de ação indireta são discutidos em outros capítulos (Tabela 22.3). Concentramo-nos, aqui, nos agentes que não são discutidos em outras partes do livro.

FÁRMACOS VASOCONSTRITORES

Os agonistas de receptores α_1 -adrenérgicos e fármacos que liberam norepinefrina das terminações nervosas simpáticas ou inibem sua captura (aminas simpatomiméticas) causam vasoconstrição e são discutidos no Capítulo 14. Também são predominantemente vasoconstritores alguns eicosanóides (p. ex., *tromboxano A₂*; Caps. 17 e 24) e alguns peptídeos, notadamente *endotelina*, *angiotensina* e *ADH*. A *sumatriptana* e os alcalóides do ergot, atuando sobre certos receptores de 5-hidroxitriptamina (5HT₂ e 5-HT_{1D}), também causam vasoconstrição (Cap. 15).

ANGIOTENSINA II

O papel fisiológico do sistema renina-angiotensina foi descrito anteriormente. A angiotensina II é aproximadamente 40 vezes mais potente que a norepinefrina para elevar a pressão arterial. Assim como os agonistas α_1 -adrenérgicos, causa constrição principalmente da vasculatura cutânea, esplâncnica e renal, com menos efeito sobre o fluxo sanguíneo para o cérebro e a musculatura esquelética. Não tem usos clínicos de rotina, residindo sua importância terapêutica no fato de que outros fár-

macos (p. ex., **captopril** e **losartana**; ver adiante) afetam o sistema cardiovascular por redução de sua produção ou ação.

HORMÔNIO ANTIDIURÉTICO

O hormônio antidiurético (ADH, também conhecido como vasopressina) é um hormônio peptídico da neuro-hipófise (Cap. 32). É importante por sua ação antidiurética sobre o rim (Cap. 28), mas também é um vasoconstritor potente na pele e em alguns outros leitos vasculares. Seus efeitos são iniciados por dois receptores distintos (V₁ e V₂). A retenção de água é mediada através dos receptores V₂, ocorre em baixas concentrações plasmáticas de ADH e envolve ativação da adenilil ciclase nos ductos coletores renais. A vasoconstrição é mediada através dos receptores V₁, exige concentrações mais altas de ADH e envolve ativação da fosfolipase C (Cap. 3). O ADH causa vasoconstrição generalizada, incluindo os vasos celíacos, mesentéricos e coronários. Afeta, também, outros músculos lisos (p. ex., gastrintestinais e uterinos) e causa cólicas abdominais por essa razão. É ocasionalmente usado para tratar pacientes com hemorragia em varizes esofágicas e hipertensão porta antes de tratamento mais definitivo, embora muitos gastroenterologistas prefiram usar **octreotida** (indicação não reconhecida oficialmente, ver Cap. 32) com esse propósito. Pode ter, ainda, um lugar no tratamento do choque hipotensivo (ver adiante).

ENDOTELINA

As endotelinas foram discutidas anteriormente, no contexto de seus papéis fisiológicos; como explicado, têm ações vasodilatadoras e vasoconstritoras, mas predomina a vasoconstrição. A administração intravenosa causa vasodilatação transitória seguida por vasoconstrição profunda e de longa duração. As endotelinas são vasoconstritores ainda mais potentes que a angiotensina II. Até agora, não têm usos clínicos, e os antagonistas da endotelina foram liberados apenas para uma doença rara — a hipertensão pulmonar primária (ver adiante).

FÁRMACOS VASODILATADORES

Os vasodilatadores têm papel importante no tratamento de problemas comuns, incluindo hipertensão, insuficiência cardíaca e angina de peito, bem como certos distúrbios menos comuns, porém graves, incluindo hipertensão pulmonar e doença de Raynaud.

Substâncias vasoconstritoras



- Os principais grupos são as aminas simpatomiméticas (de ação direta e indireta, Cap. 14), certos eicosanoides (especialmente tromboxana A_2 , Cap. 17), peptídeos (angiotensina II, hormônio antidiurético [ADH] e endotelina; Cap. 19) e um grupo de fármacos variados (p. ex., alcaloides do ergot, Cap. 15).
- Os usos clínicos incluem aplicações locais (p. ex., descongestão nasal, coadministração com anestésicos locais). As aminas simpatomiméticas e o ADH são usados no choque circulatório. A epinefrina é salvadora no choque anafilático e na parada cardíaca. O ADH pode ser usado para fazer cessar o sangramento de varizes esofágicas em pacientes com hipertensão porta causada por doença hepática.

VASODILADORES DE AÇÃO DIRETA

Os alvos sobre os quais estes fármacos agem para relaxar a musculatura lisa vascular incluem os canais de cálcio dependentes de voltagem na membrana plasmática, os canais do retículo sarcoplasmático (liberação ou recaptação de Ca^{2+}) e as enzimas que determinam a sensibilidade das proteínas contráteis ao Ca^{2+} (Fig. 4.10).⁷

Antagonistas do cálcio

Os antagonistas do cálcio do tipo L são discutidos no Capítulo 21. Assim como suas ações no coração, causam vasodilatação arterial generalizada, embora agentes individuais exibam padrões distintos de potência regional. As di-hidropiridinas (p. ex., **nifedipino**) atuam preferencialmente sobre a musculatura lisa, enquanto o **verapamil** atua sobre o coração (efeitos cronotrópico e inotrópico negativos), além de causar vasodilatação; o **diltiazem** tem especificidade intermediária. Consequentemente, as di-hidropiridinas de ação rápida geralmente produzem taquicardia reflexa, enquanto o verapamil e o diltiazem não o fazem.

Fármacos que ativam canais de potássio

Alguns fármacos (p. ex., **minoxidil** e **diazóxido**) relaxam a musculatura lisa por indução à abertura de canais K_{ATP} (Fig. 22.6). Esta ação hiperpolariza as células e “desliga” os canais de cálcio dependentes de voltagem.⁸ Os ativadores dos canais de potássio trabalham pela ação antagonizante da ATP intracelular nestes canais.

O minoxidil é um vasodilatador muito potente e de prolongada duração de ação, usado como fármaco de último recurso no tratamento de hipertensão grave não responsiva a outros fármacos. Causa hirsutismo (de fato, seu metabólito ativo é usado como creme tópico para tratar calvície). Também causa acentuada retenção de sal e água e geralmente é pres-

crito em combinação com um diurético de alça. Causa taquicardia reflexa, a qual pode ser prevenida com o uso de um β -bloqueador. O **nicorandil** (Cap. 21), usado na angina refratária, combina ativação de canais K_{ATP} com atividade doadora de NO. A **levosimendana** combina ativação do canal K_{ATP} com sensibilização do mecanismo contrátil cardíaco ao Ca^{2+} por ligação à troponina (Cap. 21) e é usada na insuficiência cardíaca descompensada (ver adiante).

Fármacos que atuam através de nucleotídeos cíclicos

Ativação da ciclase

Muitos fármacos relaxam a musculatura lisa vascular por aumento da concentração celular de GMPc ou AMPc. Por exemplo, o NO, os nitratos e os peptídeos natriuréticos atuam através do GMPc (Caps. 20 e 21); BAY41-2272, uma pirazolo-piridina, ativa a guanilil ciclase solúvel através de um sítio independente de NO (Cap. 20). Os β_2 -agonistas, a **adenosina** e a **PGI₂** aumentam o AMPc citoplasmático (Cap. 14). A **dopamina** tem ações mistas, vasodilatadoras e vasoconstritoras. Dilata, seletivamente, os vasos renais, onde aumenta o AMPc por ativação da adenilil ciclase. Além de precursora da **norepinefrina** (Cap. 14), é em si também um transmissor no cérebro (Cap. 38) e, provavelmente, também na periferia (Cap. 12). Quando administrada em infusão intravenosa, a dopamina produz um misto de efeitos cardiovasculares decorrentes de ações agonistas sobre os receptores α e β -adrenérgicos, bem como sobre os receptores de dopamina. A pressão arterial aumenta discretamente, mas os principais efeitos são a vasodilatação na circulação renal e o aumento do débito cardíaco. A dopamina foi amplamente usada em unidades de terapia intensiva em pacientes nos quais parecia iminente uma insuficiência renal associada à diminuição da perfusão renal; apesar do seu efeito benéfico sobre a hemodinâmica renal, não melhora, contudo, a sobrevida nestas circunstâncias, e este uso está obsoleto (Liang *et al.*, 2008). A **nesiritida**, uma forma recombinante de peptídeo natriurético do tipo B (BNP) humano (Cap. 21), foi aprovada nos Estados Unidos para tratamento de insuficiência cardíaca agudamente descompensada, mas uma análise de um *pool* de ensaios aleatórios (randomizados) controlados sugeriu que também pode aumentar a mortalidade. Assim, as indicações para seu uso permanecem controversas (Potter *et al.*, 2009).

O **nitroprussiato** (nitroferriicianeto) é um potente vasodilatador com discreto efeito fora do sistema vascular. Reage com grupos sulfidril teciduais em condições fisiológicas, produzindo NO. Diferentemente dos nitratos orgânicos, os quais dilatam preferencialmente os vasos de capacitância e artérias musculares, atua igualmente sobre a musculatura arterial e venosa. Sua utilidade clínica é limitada porque precisa ser dado por via intravenosa. Sofre hidrólise em solução (particularmente quando exposto à luz), com formação de cianeto. A solução intravenosa, portanto, precisa ser preparada recentemente a partir do pó seco e protegida da luz. O nitroprussiato é rapidamente convertido em tiocianato no organismo, sendo sua meia-vida plasmática de apenas alguns minutos, necessitando pois ser administrado em infusão contínua com cuidadosa monitoração para evitar hipotensão. O uso prolongado causa acúmulo de tiocianato e toxicidade (fraqueza, náuseas e inibição da função tireoidiana); consequentemente, o nitroprussiato é útil somente para tratamento de curto prazo (geralmente até um máximo de 72 h). É usado em unidades de terapia intensiva para emergências hipertensivas, para produzir hipotensão controlada durante cirurgia e para reduzir o trabalho cardíaco durante disfunção cardíaca reversível, que ocorre depois de cirurgia de revascularização do miocárdio.

Inibição de fosfodiesterases

As fosfodiesterases (PDEs, do inglês, *phosphodiesterases*; Cap. 3) compreendem pelo menos 14 isoenzimas distintas. Ao lado de outras ações, as metilxantinas (p. ex., **teofilina**) e a **papaverina** são inibidores não seletivos das PDEs. As meti-

⁷O Y27632 é um derivado piridínico que causa relaxamento de vasos por inibição de uma proteína quinase associada a Rho, razão pela qual inibe a sensibilização ao Ca^{2+} e assim inibe seletivamente a contração da muscula lisa.

⁸Os canais K_{ATP} em células B das ilhotas pancreáticas constituem um importante vínculo entre o *status* metabólico celular e a função da membrana. Neste sentido, ao mimetizarem a ação do ATP nesses canais, as sulfonilureias provocam secreção de insulina (Cap. 30). Em contraposição, ativadores de canais de potássio como o **diazóxido** (Fig. 22.6) aumentam a glicemia por inibição da secreção pancreática de insulina.

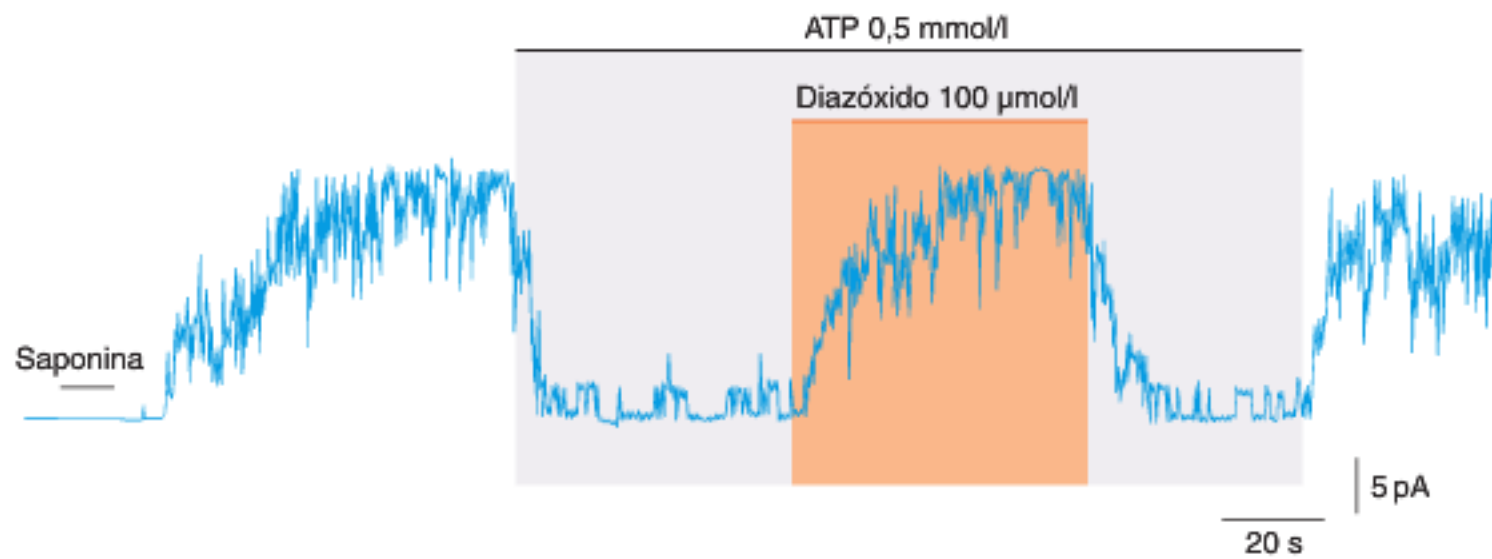


Fig. 22.6 Canais de potássio sensíveis a ATP. Registro de *patch clamp* (Cap. 3) de uma célula B pancreática secretora de insulina: a saponina permeabilizou a célula, com perda do ATP intracelular, causando abertura dos canais (deflexão para cima) até serem inibidos pelo ATP. A adição de diazóxido, um vasodilatador (que também inibe a secreção de insulina; ver texto) reabre os canais. Na musculatura lisa, isto causa hiperpolarização e relaxamento. (Redesenhado de Dunne et al., 1990 Br J Pharmacol 99:169.)

Ixantinas exercem seus principais efeitos sobre a musculatura lisa brônquica e sobre o SNC e são discutidas nos Capítulos 27 e 47. Além da inibição da PDE, algumas metilxantinas também são antagonistas dos receptores de purinas (Cap. 16). A papaverina, produzida pelos frutos imaturos (cápsulas) da papoula (Cap. 41), é quimicamente aparentada da **morfina**. Sua farmacologia, no entanto, é bastante diferente da morfina, sendo sua principal ação o relaxamento da musculatura lisa. Não se conhece inteiramente seu mecanismo de ação, que parece envolver uma combinação de inibição de PDE com bloqueio de canais de cálcio. Os inibidores seletivos da PDE tipo III (p. ex., **milrinona**) aumentam o AMPc no músculo cardíaco. Têm efeito inotrópico positivo, mas, apesar da melhora hemodinâmica em curto prazo, aumentam a mortalidade na insuficiência cardíaca, possivelmente por causar arritmias. O **cilostazol**, um fármaco correlato, melhora os sintomas nos pacientes com doença vascular periférica (ver adiante). O **dipiridamol**, além de aumentar as ações de adenosina (Cap. 16), causa também vasodilatação por inibição de fosfodiesterase. É usado para prevenir acidente vascular cerebral, mas pode provocar angina. Os inibidores seletivos da PDE tipo V (p. ex., **sildenafil**) inibem a degradação do GMPc. A ereção peniana é causada por aumento da atividade de nervos nitrérgicos da pelve. Estes liberam NO (Cap. 20), que ativa a guanilil ciclase na musculatura lisa nos corpos cavernosos. Tomada por via oral cerca de 1 hora antes da estimulação sexual, a sildenafil aumenta a ereção peniana, potencializando esta via. O fármaco revolucionou o tratamento da disfunção erétil (Cap. 34) e tem potencial terapêutico em outras situações, incluindo hipertensão pulmonar (ver adiante) através da potencialização de efeitos mediados pelo NO.

VASODILATADORES COM MECANISMOS DE AÇÃO DESCONHECIDOS

Hidralazina

A hidralazina atua principalmente sobre artérias e arteríolas, causando queda de pressão arterial acompanhada por taquicardia reflexa e aumento do débito cardíaco. Interfere com a ação do trifosfato de inositol sobre a liberação de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático. Seu uso clínico original foi na hipertensão. Ainda é usada para tratamento de curto prazo de hipertensão grave na gravidez, mas pode causar um distúrbio imunológico que se assemelha ao lúpus eritematoso

Vasodilatadores

- Os vasodilatadores atuam:
 - aumentando o fluxo sanguíneo tecidual local
 - reduzindo a pressão arterial
 - reduzindo a pressão venosa central.
- O efeito final é redução da pré-carga (redução da pressão de enchimento) e pós-carga (redução da resistência vascular) cardíacas, reduzindo assim, o trabalho cardíaco.
- Os principais usos são:
 - terapia anti-hipertensiva (p. ex., antagonistas AT_1 , antagonistas do cálcio e antagonistas α_1 -adrenérgicos)
 - tratamento/profilaxia de angina (p. ex., antagonistas do cálcio, nitratos)
 - tratamento de insuficiência cardíaca (p. ex., inibidores da enzima conversora da angiotensina, antagonistas AT_1).

sistêmico,⁹ de modo que, na atualidade, em geral dá-se preferência a outros agentes para o tratamento de longo prazo da hipertensão. Tem lugar no tratamento de insuficiência cardíaca em pacientes de origem africana, em combinação com um nitrato orgânico de ação prolongada (ver adiante).

Etanol

O etanol (Cap. 48) dilata vasos cutâneos, causando o familiar rubor da pessoa alcoolizada. Alguns anestésicos gerais (p. ex., **propofol**) causam vasodilatação como efeito indesejável (Cap. 40).

VASODILATADORES DE AÇÃO INDIRETA

Os dois principais grupos de vasodilatadores de ação indireta inibem:

1. a vasoconstrição simpática
2. o sistema renina-angiotensina-aldosterona.

⁹Uma doença autoimune que afeta um ou mais tecidos, incluindo articulações, pele e membranas pleurais. Caracteriza-se por anticorpos dirigidos contra o DNA.

Tabela 22.4 Resumo dos fármacos que inibem o sistema renina-angiotensina-aldosterona

Classe	Fármaco ^a	Farmacocinética	Efeitos adversos ^b	Usos	Observações
Inibidores de ECA	Captopril	Ação curta $t_{1/2}$ ~2 h Doses 2-3 vezes por dia	Tosse Hipotensão Proteinúria Distúrbios do paladar	Hipertensão Insuficiência cardíaca Após IM	Os IECAs são depurados principalmente por eliminação renal
	Enalapril	Pró-fármaco — o metabólito ativo é o enalaprilate $t_{1/2}$ ~11 h Doses 1-2 vezes por dia	Tosse Hipotensão Comprometimento renal reversível (em pacientes com estenose da artéria renal)	Como o captopril	Lisinopril, perindopril, ramipril, trandolopril são semelhantes Alguns estão aprovados para outros usos (p. ex., AVC, hipertrofia ventricular esquerda)
Bloqueadores de receptores de angiotensina (BRAs)	Valsartana	$t_{1/2}$ ~6 h	Hipotensão Dano renal reversível (em pacientes com estenose da artéria renal)	Hipertensão Insuficiência cardíaca	Os BRAs são depurados por metabolismo hepático
	Losartana	Metabólito de ação prolongada $t_{1/2}$ ~8 h	Como a valsartana	Como a valsartana Nefropatia diabética	A irbesartana é similar, com $t_{1/2}$ ~10-15 h
	Candesartana	$t_{1/2}$ 5-10 h Ação prolongada, pois o complexo com o receptor é estável	Como a valsartana	Como a valsartana	Administrado na forma de pró-fármaco éster (candesartana cilexetil)
Inibidor da renina	Alisquireno	Baixa biodisponibilidade oral $t_{1/2}$ 24 h	Como a valsartana, e diarreia	Hipertensão essencial	Aprovado em 2007, é o primeiro fármaco desse tipo
Antagonistas da aldosterona	Eplerenona	$t_{1/2}$ 3-5 h	Como a valsartana, especialmente hipercalemia Náuseas, diarreia	Insuficiência cardíaca após IM	
	Espironolactona	Pró-fármaco convertido em canrenona, que possui $t_{1/2}$ ~24 h	Como a eplerenona, e efeitos estrogênicos (ginecomastia, irregularidades menstruais, disfunção erétil)	Hiperaldosteronismo primário Insuficiência cardíaca Edema e ascite (p. ex., na cirrose hepática)	

^aTodos os fármacos listados são ativos por via oral.

^bOs efeitos adversos comuns a todos esses fármacos incluem hipercalemia (especialmente em pacientes com função renal comprometida) e teratogênese. AVC, acidente vascular cerebral; IECA, inibidor da enzima conversora de angiotensina; IM, infarto do miocárdio.

Acredita-se que o controle central da vasoconstrição mediada pelo simpático envolva não somente receptores α_2 -adrenérgicos, mas também outra classe de receptores, denominados *receptores de imidazolina I₁*, presentes no tronco encefálico, na parte rostral anterolateral do bulbo. Pode haver inibição farmacológica da via simpática em qualquer ponto, desde o SNC até a terminação nervosa simpática periférica (Cap. 14). Ademais, muitos vasodilatadores (p. ex., acetilcolina, bradiginina, substância P) exercem alguns ou todos os seus efeitos por estimulação da biossíntese de prostaglandinas vasodilatadoras ou de NO (ou de ambos) pelo endotélio vascular (ver anteriormente e Cap. 20), causando, assim, antagonismo funcional do tônus constritor promovido pelos nervos simpáticos e pela angiotensina II.

O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA — veja um resumo de antagonistas seletivos desse sistema na Tabela 22.4) pode ser inibido em vários pontos:

- liberação de renina: os bloqueadores β -adrenérgicos inibem a liberação de renina (embora suas outras ações possam acarretar pequeno aumento da resistência vascular periférica)
- atividade da renina: inibidores da renina

- ECA: inibidores da ECA (IECAs)
- receptores tipo 1 da angiotensina II (AT₁): antagonistas dos receptores AT₁
- receptores da aldosterona: antagonistas dos receptores da aldosterona.

Inibidores de renina

Os inibidores da renina ativos por via oral reduzem a atividade plasmática de renina. Um deles, o **alisquireno**, foi liberado para hipertensão essencial.

Inibidores da enzima conversora de angiotensina

O primeiro IECA a ser comercializado foi o **captopril** (Fig. 22.7), um dos primeiros exemplos de projeto de fármaco bem-sucedido baseado no conhecimento químico da molécula-alvo. Tendo sido verificado que vários peptídeos pequenos eram inibidores fracos da enzima,¹⁰ o captopril foi elaborado

¹⁰O primeiro composto do grupo foi um nonapeptídeo derivado do veneno da *Bothrops jacaraca* — uma serpente sul-americana. Originalmente, foi caracterizado como um peptídeo potencializador da bradiginina (a ECA inativa a bradiginina).

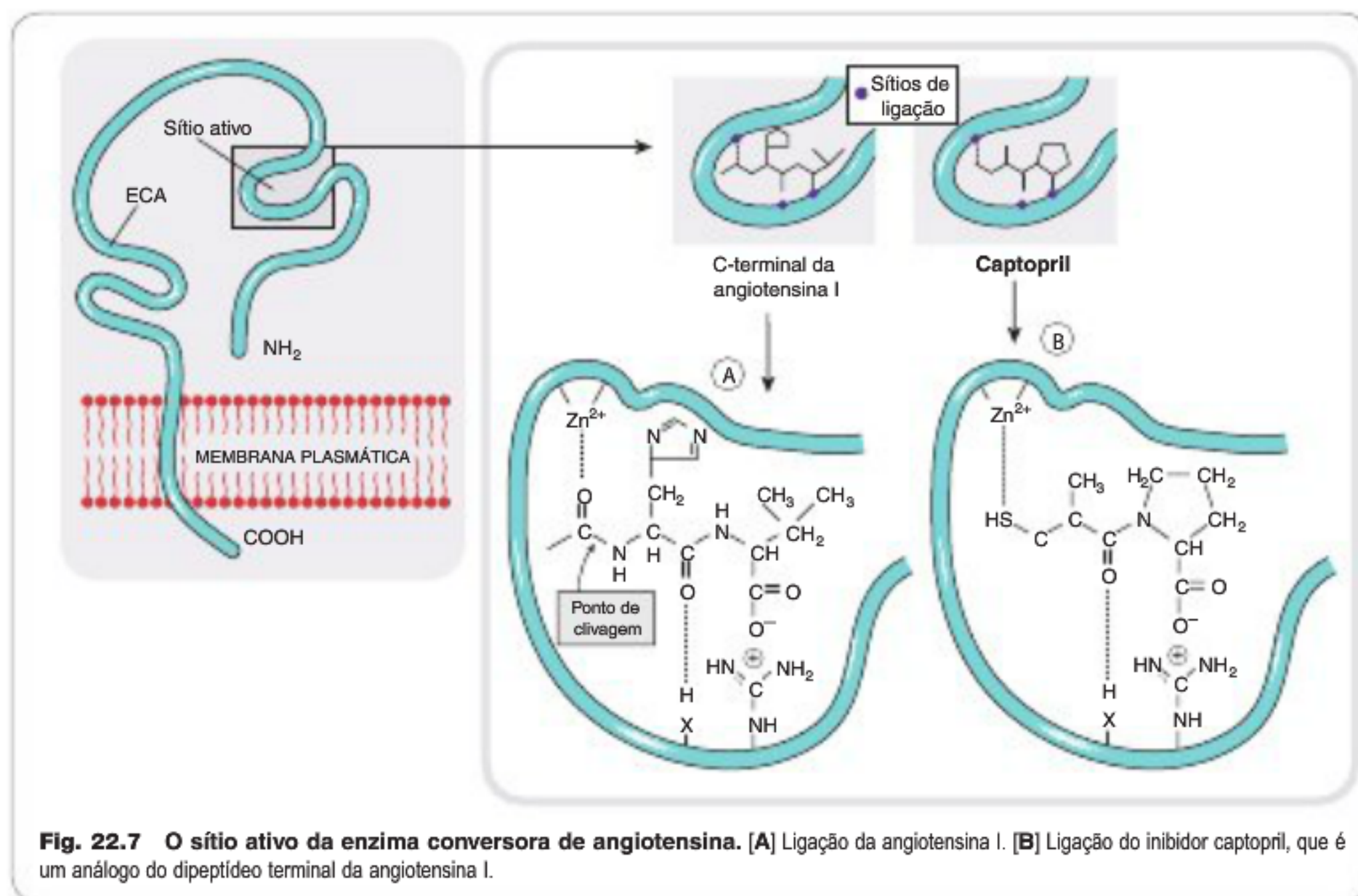


Fig. 22.7 O sítio ativo da enzima conversora de angiotensina. [A] Ligação da angiotensina I. [B] Ligação do inibidor captopril, que é um análogo do dipeptídeo terminal da angiotensina I.

para combinar as propriedades estéricas de tais antagonistas peptídicos em uma molécula não peptídica, que era ativa quando dada por via oral. Tem uma meia-vida plasmática curta (cerca de 2 h) e deve ser administrado duas a três vezes ao dia. Os inibidores de ECA mais recentes (Tabela 22.4), que são amplamente usados em clínica médica, apresentam uma duração de ação mais prolongada.

Efeitos farmacológicos

Os inibidores da ECA causam apenas uma pequena queda da pressão arterial em indivíduos saudáveis que estejam consumindo a quantidade de sal contida em uma dieta ocidental normal, porém uma queda muito maior nos hipertensos, particularmente naqueles em que a secreção de renina esteja aumentada (p. ex., nos pacientes que recebem diuréticos). Os IECAs afetam os vasos de capacitância e de resistência e reduzem a carga cardíaca, bem como a pressão arterial. Não afetam a contratilidade cardíaca, de modo que o débito cardíaco normalmente aumenta. Atuam, preferencialmente, sobre os leitos vasculares sensíveis à angiotensina, que incluem o rim, o coração e o cérebro. Essa seletividade pode ser importante para sustentar a perfusão adequada desses órgãos vitais em face da redução da pressão de perfusão. A estenose crítica da artéria renal¹¹ é uma exceção, caso em que a inibição da ECA acarreta queda da taxa de filtração glomerular (ver adiante).

Os usos clínicos dos inibidores da ECA estão resumidos no quadro clínico.

Usos clínicos dos inibidores da enzima conversora de angiotensina

- Hipertensão.
- Insuficiência cardíaca.
- No pós-infarto do miocárdio (especialmente quando houver disfunção ventricular).
- Em indivíduos com alto risco de cardiopatia isquêmica.
- Nefropatia diabética.
- Insuficiência renal progressiva.

Efeitos adversos

Os efeitos adversos (Tabela 22.4) diretamente relacionados com a inibição da ECA são comuns a todos os fármacos dessa classe. Entre eles está a hipotensão, especialmente após a primeira dose e especialmente em pacientes com insuficiência cardíaca que tenham sido tratados com diuréticos de alça, nos quais o sistema renina-angiotensina está altamente ativado. O efeito adverso persistente mais comum é a tosse seca, possivelmente decorrente de acúmulo de bradicinina (Cap. 17). O acúmulo de cininas pode também explicar, em parte, o aparecimento de *angioedema* (edema doloroso em tecidos que pode ser letal se envolver as vias aéreas). O tratamento de pacientes com estenose bilateral grave da artéria renal com inibidores da ECA acarreta desenvolvimento de insuficiência renal. Esse efeito é previsível, porque a filtração glomerular é mantida em nível normal, contra a baixa pressão arteriolar aferente ocasionada pela angiotensina II, que causa constrição seletiva das arteríolas eferentes; a hipercalemia pode ser grave, em razão da redução da secreção da aldosterona. Tal insuficiência renal é reversível, uma vez reconhecida prontamente e suspenso o tratamento com o inibidor da ECA.

¹¹Trata-se de um grave estreitamento da artéria renal, causado, por exemplo, por um ateroma (Cap. 23).

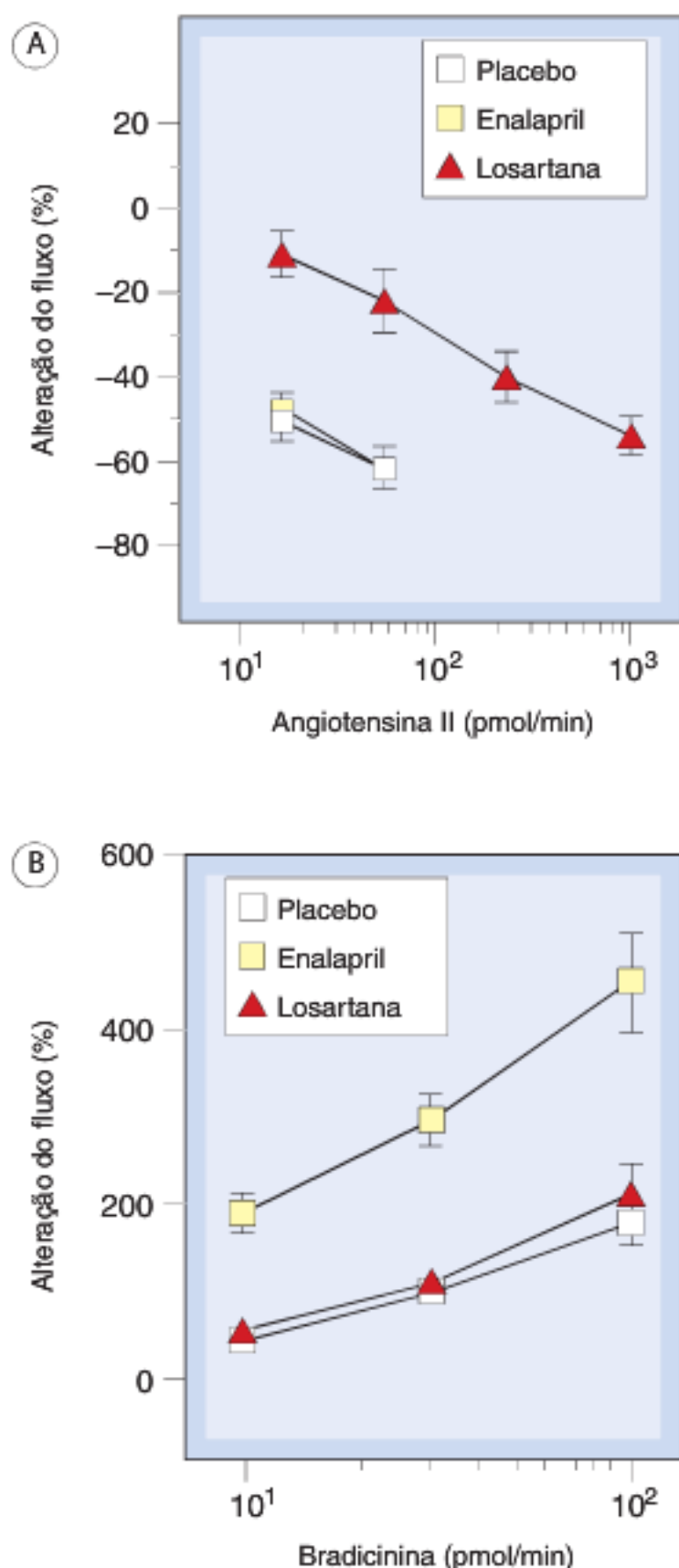


Fig. 22.8 Comparação dos efeitos da inibição da enzima conversora de angiotensina e do bloqueio do receptor da angiotensina na vasculatura do antebraço humano. **[A]** Efeito da infusão de angiotensina II na artéria braquial sobre o fluxo sanguíneo do antebraço após administração oral de placebo, enalapril (10 mg) ou losartana (100 mg). **[B]** Efeito da infusão de bradicinina na artéria braquial, como em **[A]**. (De Cockcroft J R et al. 1993 J Cardiovasc Pharmacol 22:579-584.)

Antagonistas do receptor de angiotensina II

A losartana, a candesartana, a valsartana e a irbesartana (as chamadas sartanas) são antagonistas não peptídicos dos receptores AT₁ (denominados bloqueadores de receptores [AT₁] de angiotensina, BRAs), ativos por via oral. Farmacologicamente os BRAs diferem dos inibidores da ECA (Fig. 22.8), mas na prática clínica comportam-se de maneira semelhante aos inibidores da ECA, além de não causarem tosse — o que é compatível com a explicação deste efeito colateral por “acúmulo de bradicinina”, comentado anteriormente. A ECA não é a única enzima capaz de formar angiotensina II, pois a *quimase* (que não é inibida pelos inibidores da ECA) fornece uma via alternativa. Não se sabe se as vias alternativas da formação de angiotensina II são importantes *in vivo*, mas, se assim for, então os BRAs poderiam ser mais eficazes que os inibidores da ECA em tais situações. Não se sabe se quaisquer

Tipos de vasodilatadores

Vasodilatadores de ação direta

- Antagonistas do cálcio (p. ex., **nifedipino**, **diltiazem**, **verapamil**): bloqueiam a entrada de Ca²⁺ em resposta à despolarização. Os efeitos adversos comuns incluem edema pré-tibial e (especialmente com o verapamil) constipação.
- Ativadores dos canais K_{ATP} (p. ex., **minoxidil**): abrem os canais de potássio da membrana, causando hiperpolarização. São comuns o edema pré-tibial e o aumento de pelos corporais.
- Fármacos que aumentam as concentrações de nucleotídeos cíclicos citoplasmáticos:
 - aumentando a atividade da adenilil ciclase, por exemplo, a prostaciclina (**epoprostenol**), agonistas dos receptores β₂-adrenérgicos, adenosina
 - aumentando a atividade da adenilil ciclase: nitratos (p. ex., **trinitrato de glicerila**, **nitroprussiato**)
 - inibindo a atividade de fosfodiesterases (p. ex., **sildenafil**).

Vasodilatadores de ação indireta

- Fármacos que interferem na divisão simpática do sistema nervoso (p. ex., antagonistas dos receptores α₁-adrenérgicos). A hipotensão postural é um efeito adverso comum.
- Fármacos que bloqueiam o sistema renina-angiotensina:
 - inibidores da renina (p. ex., **alisquireno**)
 - inibidores da enzima conversora da angiotensina (p. ex., **ramipril**); tosse seca pode ser problemática
 - antagonistas dos receptores AT₁ (p. ex., **losartana**).
- Fármacos ou mediadores que estimulam a liberação endotelial de NO (p. ex., acetilcolina, bradicinina).
- Fármacos que bloqueiam o sistema das endotelinas:
 - síntese de endotelinas (p. ex., fosforamidona)
 - antagonistas do receptor das endotelinas (p. ex., **bosentana**).

Vasodilatadores de mecanismo incerto

- Fármacos variados, incluindo álcool, **propofol** (Cap. 40) e **hidralazina**.

Usos clínicos dos antagonistas dos receptores subtipo 1 da angiotensina II (sartanas)

Os antagonistas de AT₁ são extremamente bem tolerados. Seus usos incluem os seguintes:

- Hipertensão, especialmente em:
 - pacientes jovens (que têm atividade de renina mais alta que os mais idosos)
 - pacientes diabéticos
 - hipertensão complicada por hipertrofia ventricular esquerda
- Insuficiência cardíaca
- Nefropatia diabética.

dos efeitos benéficos dos inibidores da ECA são mediados por bradicinina/NO, de modo que não é aconselhável supor que os BRAs compartilhem, necessariamente, de todas as propriedades terapêuticas dos inibidores da ECA. No entanto, há considerável sobreposição nas indicações clínicas para os BRAs e os inibidores da ECA (Tabela 22.4).

USOS CLÍNICOS DOS FÁRMACOS VASOATIVOS

Está além do âmbito deste livro fornecer um relato detalhado dos usos clínicos dos fármacos vasoativos, mas é útil considerar brevemente o tratamento de certos distúrbios importantes, notadamente:

- hipertensão sistêmica
- insuficiência cardíaca
- choque
- doença vascular periférica
- doença de Raynaud
- hipertensão pulmonar.

HIPERTENSÃO SISTÊMICA

A hipertensão sistêmica é um distúrbio comum que, se não for tratado com eficiência, aumenta o risco de trombose coronariana, AVCs e insuficiência renal. Até cerca de 1950 não havia tratamento eficaz, e o desenvolvimento de anti-hipertensivos saudável tem sido uma história de grande sucesso terapêutico. A pressão sanguínea sistêmica é um excelente “marcador substituto” para o aumento do risco cardiovascular, no sentido de que há boas evidências, obtidas em testes aleatórios (randomizados) controlados, de que os fármacos anti-hipertensivos comuns (diuréticos, IECAs, antagonistas do cálcio), combinados com o estilo de vida, não somente reduzem a pressão sanguínea como também reduzem o risco adicional de eventos cardíacos e derrames associados com a pressão sanguínea elevada.

As causas corrigíveis de hipertensão incluem feocromocitoma,¹² tumores secretores de esteroides do córtex da suprarrenal ou estreitamento (coarctação) da aorta, mas a maioria dos casos não envolve causa óbvia e se agrupa como *hipertensão essencial* (assim chamada porque, originalmente, se pensava, se bem que incorretamente, que a elevação da pressão arterial fosse “essencial” para manter a perfusão adequada dos tecidos). O aumento do débito cardíaco pode ser uma característica precoce, mas, quando é estabelecida a hipertensão essencial (comumente na meia-idade), geralmente há aumento da resistência periférica e o débito cardíaco é normal. O controle da pressão arterial está intimamente relacionado com os rins, conforme demonstrado em indivíduos que precisam de transplante renal: a hipertensão “acompanha” o rim de um doador hipertenso, e doar um rim de um normotenso para um hipertenso corrige a hipertensão no receptor (Cap. 28). A pressão arterial persistentemente elevada leva a hipertrofia do ventrículo esquerdo e remodelação das artérias de resistência, com estreitamento da luz, e predispõe a aterosclerose.

A Figura 22.9 resume os mecanismos fisiológicos que controlam a pressão arterial e mostra sítios de ação dos anti-hipertensivos, notadamente a divisão simpática do sistema nervoso, o sistema renina-angiotensina-aldosterona e mediadores derivados do endotélio. A remodelação das artérias de resistência em resposta à elevação da pressão reduz a proporção entre o diâmetro da luz e a espessura da parede e aumenta a resistência vascular periférica. O papel dos fatores de cres-

cimento celulares (inclusive a angiotensina II) e inibidores do crescimento (p. ex., NO) na evolução destas alterações estruturais é de grande interesse para os biólogos vasculares e tem importância potencial para IECAs e os BRAs.

O prognóstico de pacientes com hipertensão é significativamente melhorado pela redução da pressão arterial. Controlar a hipertensão (que é assintomática) sem produzir efeitos colaterais inaceitáveis, portanto, é uma necessidade clínica importante, que, em geral, é bem atendida pelos fármacos modernos. O tratamento envolve medidas não farmacológicas (p. ex., aumento dos exercícios, redução do sal da dieta e das gorduras saturadas com aumento de frutas e fibras, redução do peso e do consumo de álcool) seguidas pela introdução gradual de fármacos, iniciando com aqueles que tenham benefício comprovado e que tenham a menor probabilidade de produzir efeitos colaterais. Alguns dos fármacos usados para reduzir a pressão arterial nos primeiros tempos da terapia anti-hipertensiva, incluindo *bloqueadores ganglionares*, *bloqueadores de neurônios adrenérgicos* e *reserpina* (Cap. 14), produziam um conjunto temível de efeitos adversos e agora estão obsoletos. Os esquemas preferidos mudaram progressivamente à medida que fármacos mais bem tolerados se tornaram disponíveis. Uma estratégia racional com algumas evidências que a sustentam e recomendada pelas diretrizes atuais da British Hypertension Society é iniciar o tratamento com um inibidor de ECA ou um bloqueador de AT₁ em pacientes com renina plasmática provavelmente normal ou elevada (*i. e.*, pessoas mais jovens e brancas) e com um diurético tiazídico ou um antagonista do cálcio nos mais idosos e em pessoas de origem africana (que têm mais probabilidade de apresentar renina plasmática baixa). Se o alvo de pressão arterial não for atingido, mas o fármaco for bem tolerado, então poderá ser acrescentado um fármaco de outro grupo. A boa prática determina não aumentar a dose de qualquer fármaco excessivamente, pois isto costuma causar efeitos adversos e ativar mecanismos de controle homeostático (p. ex., liberação de renina por um diurético) que limitam a eficácia.

Os β-bloqueadores são menos bem tolerados que os IECAs ou BRAs, e as evidências que sustentam seu uso de rotina são menos fortes do que para outras classes de anti-hipertensivos. São úteis para hipertensos com alguma indicação adicional para um bloqueio β, como angina ou insuficiência cardíaca.

Muitas vezes, é necessário o acréscimo de um terceiro ou quarto fármaco (p. ex., combinação BRA/diurético ou BRA/antagonista do cálcio). Nessa situação, um antagonista α₁-adrenérgico de ação prolongada (Cap. 14) como a *doxazosina* é uma opção. Além do mais, os antagonistas α₁ melhoraram os sintomas da hiperplasia benigna da próstata,¹³ comuns em homens de mais idade, se bem que à custa de uma certa hipotensão postural, que é o principal efeito colateral destes agentes. A doxazosina é usada uma vez ao dia e tem efeito discreto, mas teoricamente desejável, sobre os lipídeos plasmáticos (reduzindo a proporção de lipoproteínas de baixa para as de alta densidade; Cap. 23). A *espirolactona* (antagonista competitivo da aldosterona; Cap. 32) tem representado, de certo modo, um ressurgimento no tratamento de hipertensão grave. É preciso monitorar cuidadosamente a concentração plasmática de K⁺, porque a espirolactona inibe a eliminação urinária de K⁺ bem como causa efeitos adversos relacionados aos estrógenos, mas geralmente é bem tolerada em doses baixas. Atualmente a *metildopa* é usada principalmente para hipertensão durante a gravidez, em razão da falta de efeitos adversos documentados sobre o bebê (contrariamente aos IECAs, BRAs e os β-bloqueadores padrão, que estão contraindicados durante a gravidez). Na atualidade,

¹²Tumores secretores de catecolaminas do tecido cromafim, geralmente a medula da suprarrenal (Cap. 13).

¹³Dificuldade para iniciar o jato, jato fraco, gotejamento terminal e necessidade de se levantar várias vezes durante a noite para urinar – todos sintomas depressivamente comuns nos homens em envelhecimento.

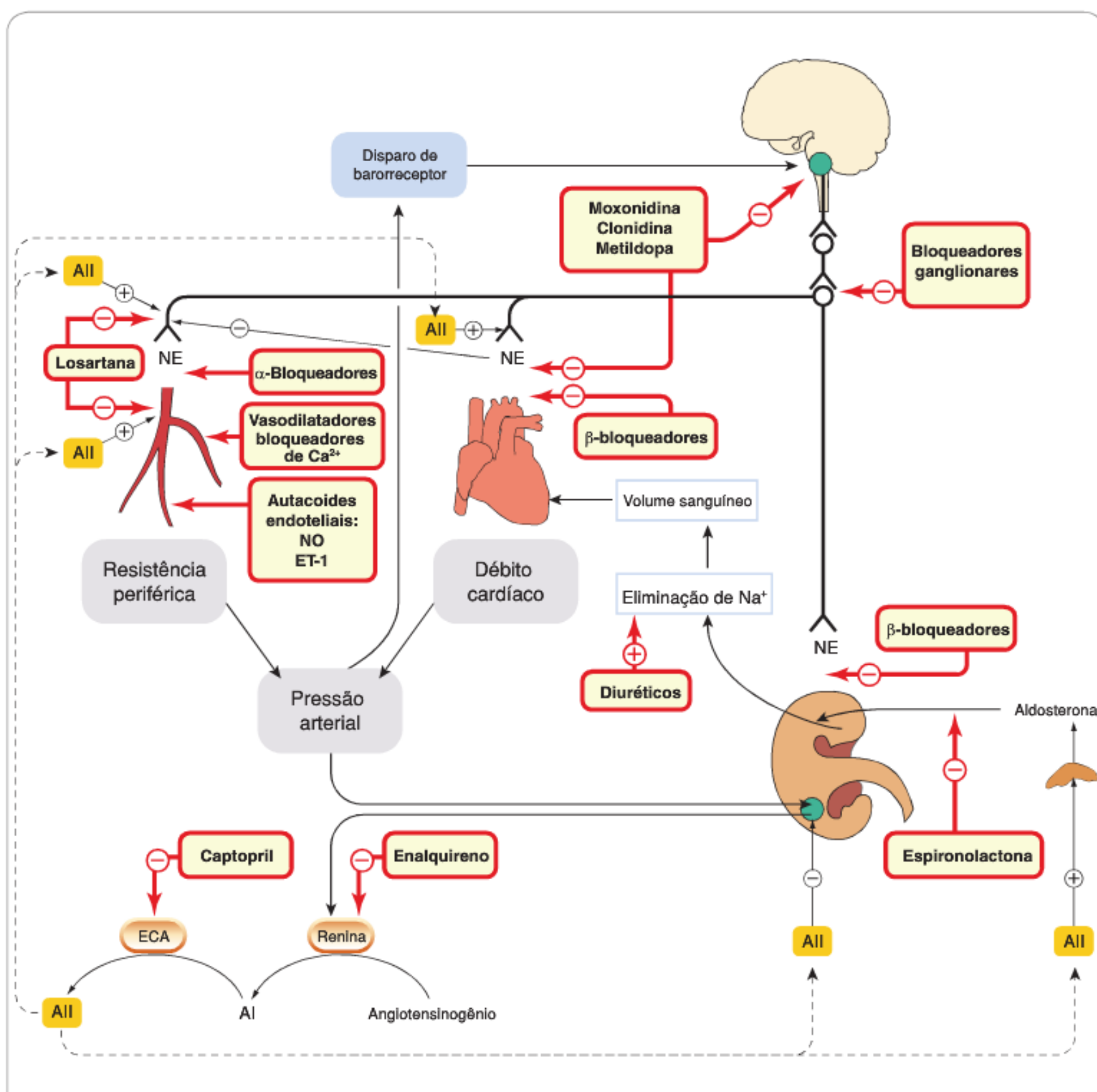


Fig. 22.9 Diagrama mostrando os principais mecanismos envolvidos na regulação da pressão arterial (linhas pretas) e os locais de ação dos anti-hipertensivos (quadros sombreados + linhas em vermelho). ECA, enzima conversora de angiotensina; AI, angiotensina I; AII, angiotensina II; ET-1, endotelina-1; NE, norepinefrina; NO, óxido nítrico.

a clonidina (agonista α_2 de ação central) raramente é usada. A moxonidina (agonista de receptores I_1 de imidazolininas de ação central, que causa menos sonolência que os agonistas α_2) está aprovada para emprego na hipertensão leve ou moderada, mas há poucas evidências de ensaios clínicos para respaldar seu uso. O minoxidil, combinado com um diurético e um β -bloqueador, algumas vezes tem efeito onde outros fármacos falharam na hipertensão grave resistente a outros agentes. O fenoldopam, um agonista seletivo do receptor D_1 da dopamina, está aprovado nos Estados Unidos para o tratamento hospitalar de hipertensão grave por tempo limitado. Seu efeito tem magnitude semelhante à do nitroprussiato intravenoso, mas não possui a toxicidade associada ao tiocianato e tem início e término de ação mais lentos.

Os anti-hipertensivos de uso comum e seus efeitos adversos comuns estão resumidos na Tabela 22.5.

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

A insuficiência cardíaca é uma síndrome clínica caracterizada por sintomas de falta de ar e/ou fadiga, em geral com sinais de sobrecarga de líquido (edema, estertores durante ausculta do tórax). A anormalidade subjacente fisiológica (ver também Cap. 21) é um débito cardíaco inadequado para satisfazer as demandas metabólicas do organismo, de início durante o exercício, mas, com o progresso da síndrome, também em repouso. Pode ser causada por doença do próprio miocárdio (mais comumente em consequência de doença da artéria coronária) ou por fatores circulatórios, como sobrecarga de volume (p. ex., regurgitação valvar ou *shunts* arteriovenosos causados por defeitos congênitos) ou sobrecarga de pressão (p. ex., valvas estenosadas — ou seja, estreitadas —, hipertensão arterial ou pulmonar). Algumas dessas causas subjacentes podem ser corrigidas cirurgicamente, e em algumas, a doença subja-

Tabela 22.5 Anti-hipertensivos usuais e seus efeitos adversos

Fármaco	Efeitos adversos ^a		
	Hipotensão postural	Impotência	Outros
Diuréticos tiazídicos (p. ex., bendroflumetiazida)	±	++	Frequência urinária, gota, intolerância à glicose, hipocalcemia, hiponatremia
Inibidores da ECA (p. ex., enalapril)	±	-	Tosse, hipotensão na primeira dose, teratogenicidade, disfunção renal reversível (na presença de estenose bilateral da artéria renal)
Antagonistas AT ₁ (p. ex., losartana)	-	-	Teratogenicidade, disfunção renal reversível (na presença de estenose bilateral da artéria renal)
Antagonistas do Ca ²⁺ (p. ex., nifedipino)	-	±	Edema de tornozelo
Antagonistas β-adrenérgicos (p. ex., metoprolol)	-	+	Broncoespasmo, cansaço, mãos/pés frios, bradicardia
Antagonistas α ₁ -adrenérgicos (p. ex., doxazosina)	++	-	Hipotensão na primeira dose

^a± indica que o efeito adverso ocorre apenas em circunstâncias especiais (p. ex., a hipotensão postural ocorre com um diurético tiazídico somente se o paciente estiver desidratado por alguma outra razão ou se estiver usando algum fármaco adicional.)

cente (p. ex., hipertireoidismo; Cap. 33) ou um fator agravante como anemia (Cap. 25) ou fibrilação atrial (Cap. 21) podem ser tratados com medicamentos. Nosso foco aqui serão os fármacos usados para tratar insuficiência cardíaca, independentemente da causa subjacente.

Quando o débito cardíaco é insuficiente para satisfazer a demanda metabólica, ocorre aumento do volume de líquido, em parte porque o aumento da pressão venosa causa aumento da formação de líquido tecidual, e em parte porque a redução do fluxo sanguíneo renal ativa o sistema renina-angiotensina-aldosterona, causando retenção de Na⁺ e água. Independentemente da causa, o panorama para adultos com insuficiência cardíaca não é bom: 50% daqueles com o grau mais intenso morrem em 6 meses, e daqueles com doença “leve/moderada”, 50% morrem em 5 anos. As medidas não medicamentosas, incluindo restrição de sal na dieta e treinamento de exercício em pacientes moderadamente afetados,¹⁴⁹ são importantes, mas os medicamentos são necessários para melhorar os sintomas de edema, cansaço e falta de ar, e para melhorar o prognóstico.

A Figura 22.10 mostra um diagrama altamente simplificado da sequência de eventos. Um tema comum é que vários dos *feedbacks* ativados são “contrarregulatórios” — ou seja, tornam a situação pior, não melhor. Isto ocorre porque o organismo deixa de distinguir entre o estado hemodinâmico da insuficiência cardíaca e o da hemorragia, onde seria apropriada a liberação de vasoconstritores, como a angiotensina II e o ADH.¹⁵ Os IECAs e BRAs, os β-bloqueadores e os inibidores de receptores da aldosterona interrompem estes mecanismos neuro-hormonais contrarregulatórios e demonstraram prolongar a

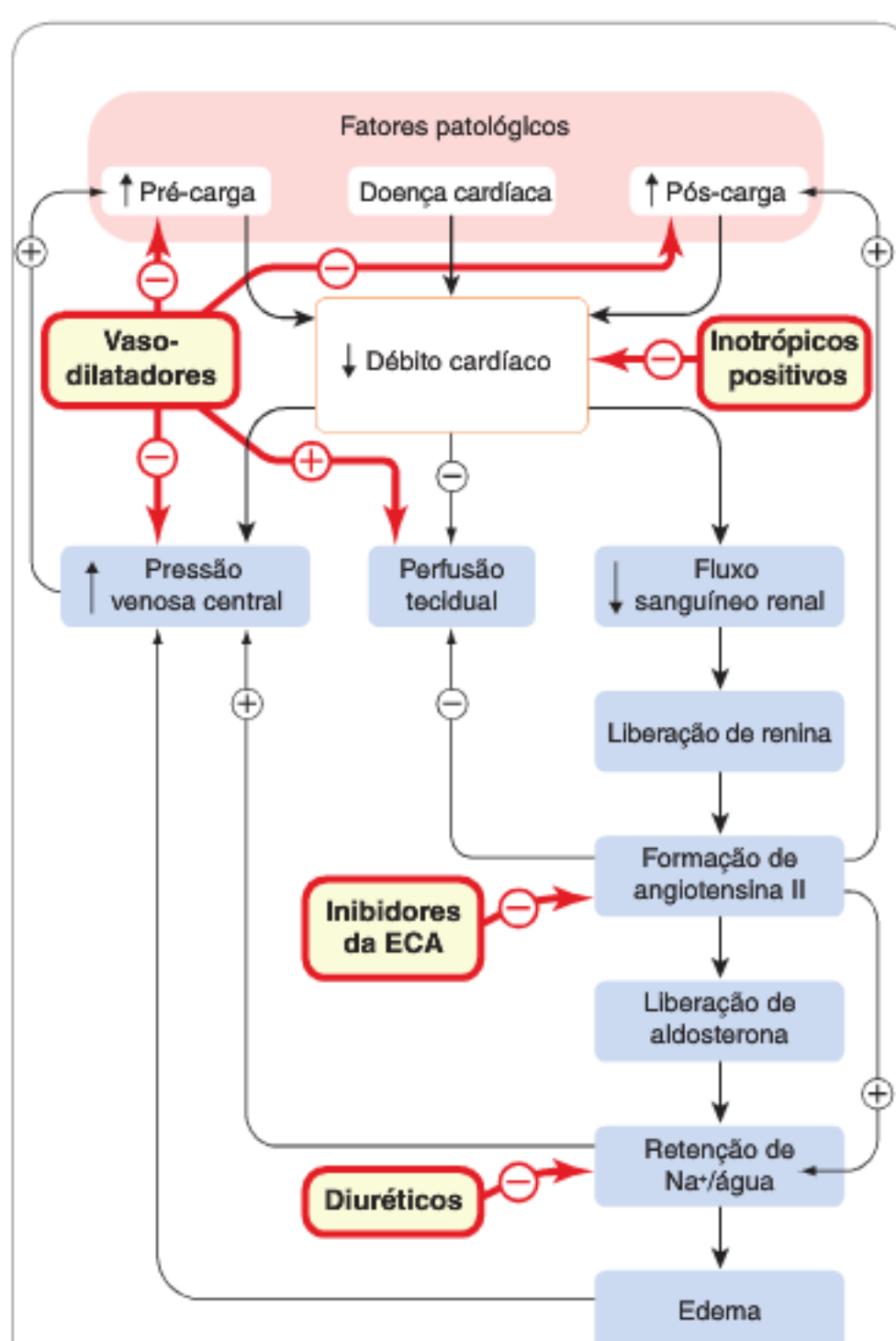


Fig. 22.10 Esquema simplificado mostrando a patogênese da insuficiência cardíaca e os pontos de ação de alguns dos fármacos usados em seu tratamento. Os sintomas de insuficiência cardíaca são produzidos por redução da perfusão tecidual, edema e aumento da pressão venosa central. ECA, enzima conversora de angiotensina.

¹⁴Costuma-se recomendar repouso no leito, porém tal manobra redonda em descondição físico. Está demonstrado que a prática de exercícios regulares é benéfica para os pacientes que conseguem tolerá-los.

¹⁵A seleção natural provavelmente privilegiou os mecanismos que beneficiariam caçadores jovens com risco de hemorragia; as pessoas de meia-idade ou idosas com alto risco de insuficiência cardíaca já passaram da plenitude reprodutiva.

vida na insuficiência cardíaca, embora o prognóstico continue ruim, a despeito de uma conduta ótima.

Os fármacos usados na insuficiência cardíaca atuam de vários modos complementares, com os seguintes efeitos:

Aumento da natriurese. Os diuréticos, especialmente os de alça (Cap. 28), são importantes para aumentar a eliminação de sal e água, especialmente se houver edema pulmonar. Na insuficiência cardíaca crônica, os fármacos que demonstram melhorar o prognóstico foram todos estudados em pacientes tratados com diuréticos.

Inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Este sistema permanece inadequadamente ativado em pacientes com insuficiência cardíaca, especialmente quando tratados com diuréticos. Os β -bloqueadores inibem a secreção de renina e são usados em pacientes clinicamente estáveis com insuficiência cardíaca crônica (ver adiante). Os IECAs bloqueiam a formação de angiotensina II e os BRAs inibem sua ação, reduzindo assim a resistência vascular, melhorando a perfusão tecidual e reduzindo a pós-carga cardíaca. Causam também natriurese, por inibição da secreção de aldosterona e redução do efeito estimulante direto da angiotensina II sobre a reabsorção de Na^+ e HCO_3^- na porção inicial do túbulo contorcido proximal. O mais importante de tudo é que prolongam a vida. Está sendo avaliada a questão de os IECAs e BRAs poderem ou não ser combinados de maneira útil. A angiotensina II não é o único estímulo para secreção de aldosterona, e durante o tratamento crônico com IECAs, as concentrações de aldosterona circulante retornam aos valores anteriores ao tratamento (um fenômeno conhecido como “escape da aldosterona”). Isto forneceu embasamento para estudos sobre o efeito da combinação de **espironolactona** (um antagonista da aldosterona; Cap. 32) com o tratamento empregando IECA, para reduzir ainda mais a mortalidade. A **eplerenona** é um antagonista da aldosterona com menos efeitos estrógeno-símiles adversos que a espironolactona; mostrou também melhorar a sobrevida em pacientes com insuficiência cardíaca quando acrescentada à terapia convencional. Os pacientes com função renal comprometida foram excluídos destes ensaios, sendo importante a cuidadosa monitoração da concentração plasmática de K^+ quando são tratados com um IECA ou BRA em combinação com um antagonista da aldosterona.

Bloqueio de receptores β -adrenérgicos. A insuficiência cardíaca é acompanhada por ativação potencialmente perigosa do sistema nervoso simpático, bem como do sistema renina-angiotensina, fornecendo um embasamento para o uso de β -bloqueadores. A maioria dos médicos mostrou-se muito preocupada com esta estratégia por causa da ação inotrópica negativa desses fármacos, porém quando iniciados em doses baixas e aumentados lentamente, o **metoprolol**, o **carvedilol** e o **bisoprolol** melhoram a sobrevida quando acrescentados a tratamento ideal em pacientes clinicamente estáveis com insuficiência cardíaca crônica.

Bloqueio de receptores de ADH. O ADH (ver anteriormente) é liberado na insuficiência cardíaca e pode contribuir para vasoconstrição indesejada (através de receptores V_{1A}) e hiponatremia (via receptores V_2).¹⁶ Dois antagonistas não peptídicos do receptor de vasopressina (“vaptanas”) foram licenciados pela Food and Drug Administration e muitos mais estão em desenvolvimento (Finley *et al.*, 2008). A **conivaptana** é um antagonista V_{1A}/V_2 não seletivo, licenciado para o tratamento da síndrome de secreção inadequada de ADH, e intravenosamente, para o tratamento por curto período de insuficiência cardíaca hipovolêmica (ou euvolêmica). A **tolvaptana** é um antagonista seletivo do receptor V_2 aprovado para o

¹⁶A secreção inadequada de ADH causa hiponatremia porque o rim deixa de excretar água enquanto continua a excretar íons sódio, ainda que continue o consumo de líquidos, o que é amplamente determinado pelo hábito, além da sede. Isto leva à redução da concentração plasmática de sódio como resultado da diluição.

Fármacos usados na insuficiência cardíaca crônica



- Diuréticos de alça, por exemplo, **furosemida** (Cap. 28).
- Inibidores da enzima conversora de angiotensina (p. ex., **ramipril**)
- Antagonistas dos receptores subtipo 1 da angiotensina II (p. ex., **valsartana**, **candesartana**).
- Antagonistas dos receptores β -adrenérgicos (p. ex., **metoprolol**, **bisoprolol**, **carvedilol**), introduzidos em dose baixa em pacientes estáveis.
- Antagonistas dos receptores de aldosterona (p. ex., **espironolactona**, Cap. 28; e **eplerenona**).
- A **digoxina** (Cap. 21), especialmente em insuficiência cardíaca associada a fibrilação atrial rápida estabelecida. Também indicada a pacientes que continuam sintomáticos apesar de um ótimo tratamento.
- Os nitratos orgânicos (p. ex., **mononitrato de isossorbida**) reduzem a pré-carga, e a **hidralazina** reduz a pós-carga. Usados em combinação, prolongam a vida em afro-americanos.

tratamento oral de hiponatremia hipovolêmica (ou euvolêmica) clinicamente significativa. A longo prazo, nenhum dos dois foi capaz de melhorar a sobrevida da insuficiência cardíaca, e atualmente seu possível lugar na terapia é alvo de intensa investigação (Jessup *et al.*, 2009).

Relaxamento da musculatura lisa vascular. O trinitrato de glicerila (Cap. 21) é infundido por via intravenosa para o tratamento da insuficiência cardíaca aguda. Seu efeito venodilatador reduz a pressão venosa, e seus efeitos sobre a complacência arterial e reflexão de onda reduzem o trabalho cardíaco. A combinação de **hidralazina** (para reduzir a pós-carga) com um nitrato orgânico de ação prolongada (para reduzir a pré-carga) em pacientes com insuficiência cardíaca crônica melhorou a sobrevida em um ensaio controlado aleatório (randomizado), mas os resultados sugeriram que o benefício se restringia a pacientes afro-americanos. Este grupo étnico é geneticamente muito heterogêneo e não se sabe quais outros grupos beneficiar-se-iam de tal tratamento.

Aumentar a força de contração cardíaca. Os glicosídeos cardíacos (Cap. 21) são usados ou em pacientes com insuficiência cardíaca que também apresentem fibrilação atrial rápida crônica, ou em pacientes que continuem sintomáticos apesar de tratamento com um diurético e um IECA. A **digoxina** não reduz a mortalidade em pacientes insuficientes com ritmo sinusal que estejam de maneira geral sendo tratados de maneira ótima, mas realmente melhora os sintomas e reduz a necessidade de internações. Diferentemente, os inibidores de fosfodiesterase (Cap. 21) aumentam o débito cardíaco, mas aumentam a mortalidade na insuficiência cardíaca, provavelmente através de arritmias cardíacas. A **dobutamina** (um agonista β_1 -adrenérgico seletivo; Cap. 21) é usada por via intravenosa quando se necessita de uma resposta rápida em curto prazo, por exemplo, após cirurgia cardíaca.

CHOQUE E ESTADOS HIPOTENSIVOS

O choque é uma emergência médica que se caracteriza por perfusão inadequada de órgãos vitais, geralmente em razão de uma pressão arterial muito baixa. Isto leva a metabolismo anaeróbico com consequente aumento da produção de lactato. A mortalidade é muito alta, mesmo com tratamento ótimo em unidade de terapia intensiva. O choque pode ser causado por várias agressões, incluindo hemorragia, queimaduras, infec-

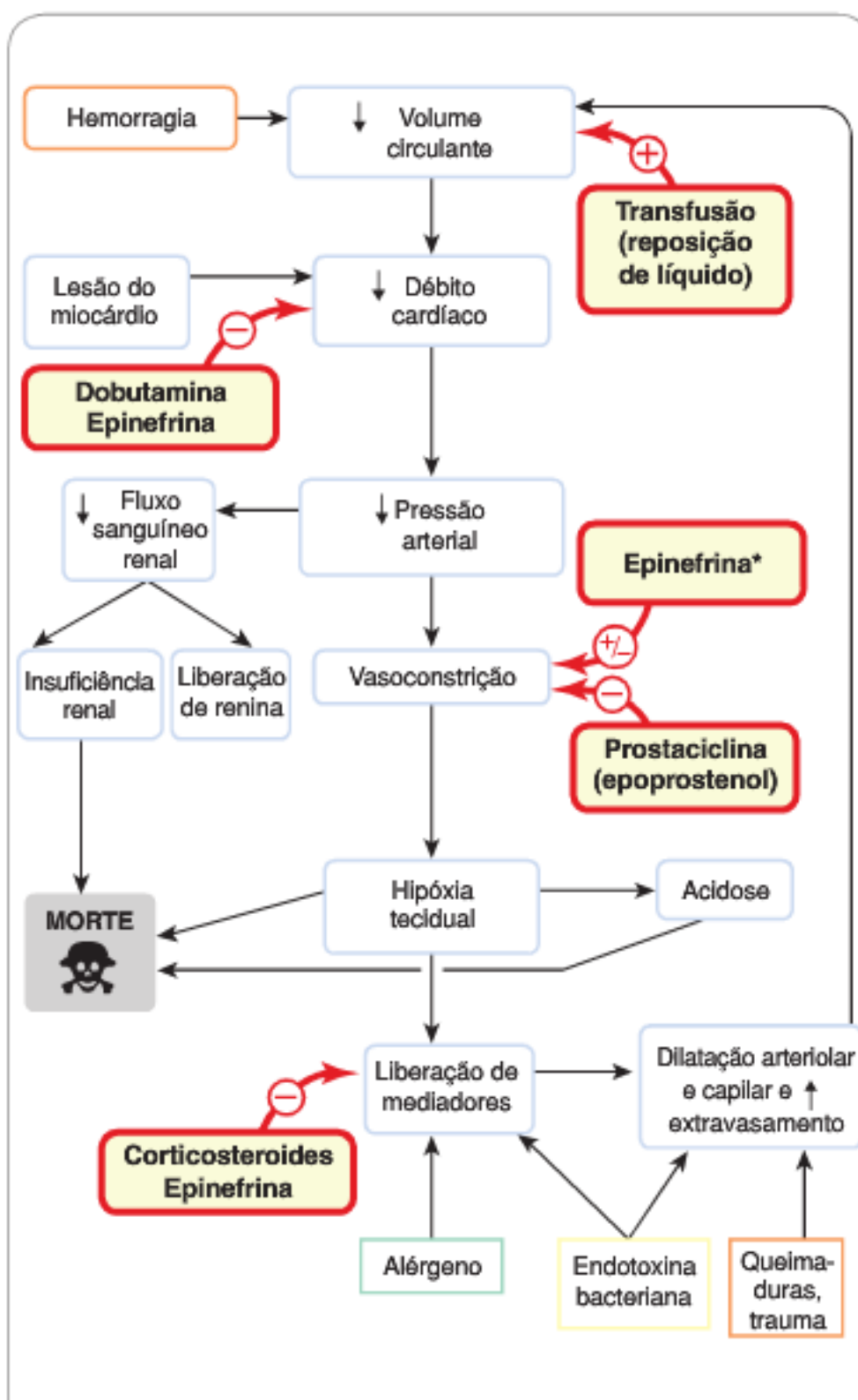


Fig. 22.11 Esquema simplificado mostrando a patogênese do choque hipovolêmico. *A epinefrina causa vasodilatação em alguns leitos vasculares, e vasoconstrição em outros.

ções bacterianas, anafilaxia (Cap. 17) e infarto do miocárdio (Fig. 22.11). O fator comum é a redução do volume sanguíneo efetivo (hipovolemia) causada ou diretamente, por sangramento, ou por saída de líquido do plasma para a luz intestinal ou para o líquido extracelular. A resposta fisiológica (homeostática) a este evento é complexa: vasodilatação em um órgão vital (p. ex., cérebro, coração ou rim) favorece a perfusão daquele órgão, mas à custa de uma redução maior da pressão arterial, que leva à redução da perfusão de outros órgãos. A sobrevivência depende do equilíbrio entre vasoconstrição em leitos vasculares não essenciais e vasodilatação nos vitais. A linha divisória entre a resposta fisiológica normal à perda de sangue e o choque clínico é que, no choque, a hipóxia tecidual produz efeitos secundários que mais ampliam do que corrigem o desequilíbrio primário. Portanto, os pacientes com choque estabelecido sofrem vasodilatação profunda e imprópria em órgãos não essenciais, e isto é difícil de corrigir com vasoconstritores. Em oposição ao que se necessita para melhorar a função nesta situação, ocorre liberação de mediadores (p. ex., histamina, 5-hidroxitriptamina, bradicinina, prostaglandinas, citocinas incluindo interleucinas e fator de necrose tumoral, NO e, indubitavelmente, muitas outras substâncias ainda não identificadas) que causam dilatação capilar e perda

líquida. Os mediadores que promovem vasodilatação no choque convergem em dois mecanismos principais:

1. Ativação de canais de potássio sensíveis ao ATP na musculatura lisa vascular por redução do ATP citoplasmático e aumento de lactato e prótons
2. Aumento da síntese de NO, que ativa a fosfatase da cadeia leve da miosina e ativa os canais K_{Ca} (ver anteriormente).

Um terceiro mecanismo-chave parece ser uma *deficiência* relativa de ADH, que é secretado agudamente em resposta à hemorragia, mas que subsequentemente declina, provavelmente em razão de depleção na neuro-hipófise (Cap. 32) — compare isso com a situação na insuficiência cardíaca crônica discutida anteriormente, em que é o *excesso* de ADH (e não deficiência) que pode contribuir para as complicações.

Os pacientes em choque não são uma população homogênea, tornando difícil realizar ensaios clínicos válidos e, diferentemente da hipertensão e da insuficiência cardíaca, há poucas evidências sustentando as estratégias de tratamento baseadas em desfechos clínicos sólidos (como a melhora da sobrevivência). A hipoperfusão leva à falência múltipla de órgãos (incluindo insuficiência renal), e os intensivistas despendem muitos esforços sustentando as circulações de tais pacientes com coquetéis de fármacos vasoativos destinados a otimizar o fluxo para órgãos vitais. Até o momento, mostraram-se desapontadores os ensaios usando antagonistas destinados a bloquear ou neutralizar endotoxina, interleucinas, fator de necrose tumoral e a forma induzível da NO sintase. A *reposição de volume* traz benefício se houver hipovolemia; *antibióticos* são essenciais em condição de infecção bacteriana persistente; a *epinefrina* pode ser salvadora na anafilaxia; uma preparação de proteína C ativada recombinante, a *alfadrotrecogina* (ativada) (Cap. 24), diminui a mortalidade em choque séptico grave com falência múltipla de órgãos e está autorizada para esta indicação; a *vasopressina* pode aumentar eficientemente a pressão arterial, mesmo quando houver resistência à epinefrina; os *corticosteroides* suprimem a formação de NO e de prostaglandinas, mas não têm efeito comprovado uma vez estabelecido o choque; o *epoprostenol* (PGI₂) pode ser útil em pacientes com inadequada ativação de plaquetas (p. ex., *sepsis meningocócica*); em determinados pacientes podem ser úteis os agentes inotrópicos positivos, inclusive a epinefrina e a *dobutamina*, assim como a *levosimendana* (Mebazaa *et al.*, 2007).

DOENÇA VASCULAR PERIFÉRICA

Quando o ateroma envolve artérias periféricas, o primeiro sintoma é em geral dor na panturrilha ao caminhar (claudicação), seguida por dor em repouso e, em casos graves, gangrena de pés ou pernas. O tratamento costuma ser cirúrgico. Em pacientes com doença vascular periférica, outros leitos vasculares (p. ex., coronário, cerebral e renal) são também frequentemente afetados por doença aterosclerótica. O tratamento medicamentoso inclui antiplaquetários (p. ex., *aspirina*, *clopidogrel*; Cap. 24), uma estatina (p. ex., *sinvastatina*, Cap. 23) e um inibidor de ECA (p. ex., *ramipril*; ver anteriormente). Estes agentes reduzem o alto risco de eventos isquêmicos coronarianos e cerebrais. Além disso, vários estudos controlados com placebo demonstraram que o *cilostazol*, um inibidor de PDE tipo III (ver anteriormente), melhora a distância caminhada sem dor e a distância máxima em tais pacientes, mas seu efeito sobre a mortalidade é desconhecido.

DOENÇA DE RAYNAUD

A vasoconstrição inadequada de pequenas artérias e arteríolas dá origem ao fenômeno de Raynaud (palidez dos dedos durante vasoconstrição, seguida por cianose pela desoxigenação do sangue em estase e vermelhidão por hiperemia reativa após o retorno do fluxo sanguíneo). Ele pode ser leve, mas, se

intenso, causa ulceração e gangrena dos dedos. Pode ocorrer isoladamente (doença de Raynaud) ou associado a uma série de outras doenças, incluindo várias das assim chamadas doenças do tecido conjuntivo (p. ex., esclerose sistêmica, lúpus eritematoso sistêmico). O tratamento do fenômeno de Raynaud depende do abandono do tabagismo (crucialmente) e de evitar o frio; os antagonistas β -adrenérgicos estão contraindicados. Nos casos graves, os vasodilatadores (p. ex., **nifedipino**; Cap. 21) trazem um certo benefício, e as evidências colhidas em vários pequenos estudos sugerem que outros vasodilatadores (p. ex., PGI_2 , CGRP) podem apresentar efeitos surpreendentemente prolongados, mas são de difícil administração.

HIPERTENSÃO PULMONAR

Após o nascimento, a resistência vascular pulmonar é muito mais baixa do que a resistência vascular sistêmica, e a pressão sistólica na artéria pulmonar em adultos normais é de aproximadamente 20 mmHg.¹⁷

A pressão na artéria pulmonar é muito menos fácil de medir do que a pressão sistêmica, em geral exigindo cateterização cardíaca; desse modo, normalmente apenas quadros graves de hipertensão pulmonar grave sintomática são diagnosticados. A hipertensão pulmonar geralmente causa certa regurgitação de sangue do ventrículo direito para o átrio direito. Essa regurgitação da tricúspide pode ser usada para a estimativa indireta da pressão da artéria pulmonar por ultrassonografia. A hipertensão pulmonar pode ser *idiopática* (i. e., de causa desconhecida, analogamente à hipertensão essencial na circulação sistêmica) ou associada a alguma outra doença. O aumento da pressão pulmonar pode ser resultado de um aumento do débito cardíaco (como ocorre, por exemplo, em pacientes com cirrose hepática — em cuja condição a vasodilatação pode acompanhar exposição subclínica intermitente a endotoxinas bacterianas — ou em pacientes com conexões congênitas entre as circulações sistêmica e pulmonar). A vasoconstrição e/ou o estreitamento estrutural das artérias de resistência pulmonares aumentam a pressão na artéria pulmonar, mesmo que o débito cardíaco seja normal. Em algumas situações, há aumento tanto do débito cardíaco como da resistência vascular pulmonar.

Diferentemente da hipertensão sistêmica, a hipertensão pulmonar associada a outras doenças é muito mais comum do que a hipertensão pulmonar idiopática, que é uma doença rara, grave e progressiva. Em sua etiologia está implicada uma disfunção endotelial (ver anteriormente; ver também Caps. 23 e 24). Fármacos (p. ex., anorexígenos incluindo a **dexfenfluramina**, agora retirados) e toxinas (p. ex., *monocrotalina*) podem causar hipertensão pulmonar. Uma causa adicional é a oclusão das artérias pulmonares com, por exemplo, *êmbolos pulmonares recorrentes* (Cap. 24); nesta eventualidade, a *anticoagulação* (Cap. 24) compõe parte importante do tratamento. Em pacientes com *anemia falciforme* (Cap. 25) os agregados de hemácias deformadas podem também ocluir artérias pulmonares pequenas.

O aumento da resistência vascular pulmonar pode, alternativamente, decorrer de vasoconstrição e/ou de alterações estruturais nas paredes das artérias de resistência pulmonares. Muitas das doenças (p. ex., esclerose sistêmica) associadas ao fenômeno de Raynaud mencionado no tópico anterior

também se associam com hipertensão pulmonar. A vasoconstrição pode preceder a proliferação celular e a hipertrofia medial que causa o espessamento das paredes na vasculatura pulmonar. O tratamento consiste em uso de vasodilatadores (p. ex., **nifedipino**), sendo mais promissores os vasodilatadores com ação antiproliferativa (p. ex., **epoprostenol**, fármacos que *potencializam o NO* ou fármacos que *antagonizam a endotelina*).

Os quadros clínicos adiante mostram fármacos usados no tratamento de quadros de hipertensão pulmonar e os distúrbios clínicos nos quais a medicação vasoativa é relevante.

Fármacos usados na hipertensão pulmonar



Empregam-se fármacos com as indicações próprias para o tratamento das causas subjacentes. Além deles, considerar os seguintes:

- Anticoagulantes orais (Cap. 24).
- Diuréticos (Cap. 28).
- Oxigênio.
- Digoxina (Cap. 21).
- Bloqueadores dos canais de cálcio.
- Antagonistas de receptores de endotelina (p. ex., **bosentana**, **ambrisentana**, **sitaxentana**), por via oral, para estágios menos graves de doença
- Análogos de prostanoídes (**iloprost**, **treprostinil**, **beraprost**), para vias parenterais, por exemplo, subcutânea ou por inalação, em estágios mais graves da doença
- **Epoprostenol** (Cap. 17). Este é administrado por infusão intravenosa de longo prazo, e melhora a sobrevida (Fig. 22.12).
- Em unidade de cuidado intensivo administra-se NO por inalação, por exemplo, em crises hipertensivas pulmonares de recém-nascidos
- Inibidor da fosfodiesterase V: a **sildenafil** está aprovada para esta indicação.

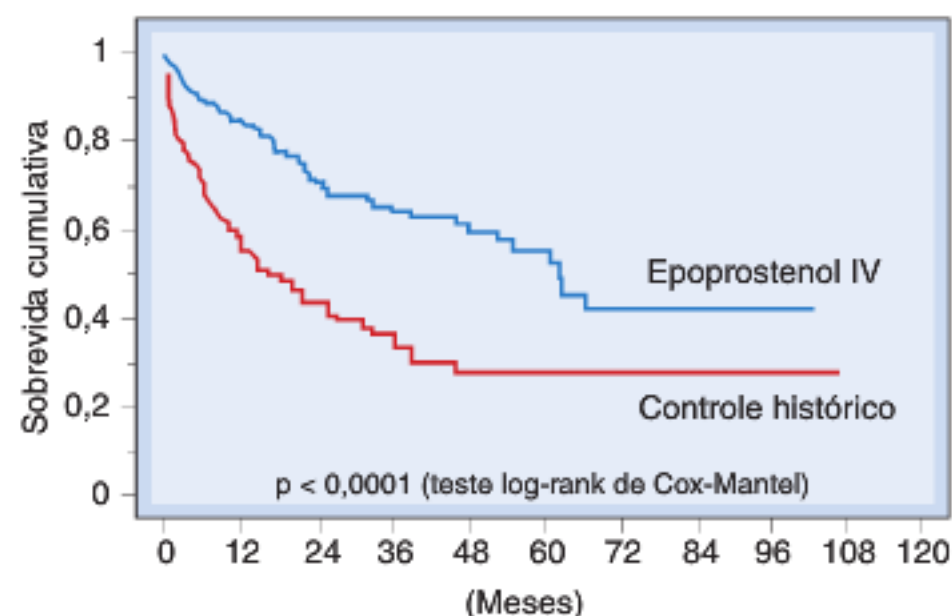


Fig. 22.12 Sobrevida na hipertensão pulmonar primária. Sobrevida em 178 pacientes tratados com epoprostenol intravenoso em comparação com um grupo de controle histórico de 135 pacientes ajustado quanto à gravidade da doença. (Adaptado de Sitbon O et al. 2002 Prog Cardiovasc Dis 45:115.)

¹⁷A resistência vascular pulmonar durante a vida fetal é alta; por ocasião do nascimento, uma eventual falha de adaptação apropriada associa-se com prematuridade, falta de surfactante pulmonar e hipoxemia. A hipertensão pulmonar resultante é tratada por intensivistas pediátricos com medidas que incluem reposição de surfactante e suporte ventilatório, algumas vezes incluindo NO inalatório — ver Capítulo 20.

Distúrbios clínicos para os quais os fármacos vasoativos são importantes



- Hipertensão sistêmica:
 - secundária à doença subjacente (p. ex., renal ou endócrina)
 - hipertensão “essencial” primária, um fator de risco importante para doença aterosclerótica (Cap. 23). O tratamento reduz o risco elevado de AVC ou de infarto do miocárdio; as principais classes de fármacos são (a), inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) ou antagonistas dos receptores AT_1 ; (b), antagonistas de receptores β -adrenérgicos; (c), antagonistas do cálcio; e (d), diuréticos.
- Insuficiência cardíaca. Várias doenças (mais comumente cardiopatia isquêmica) comprometem a capacidade do coração de oferecer um débito adequado às necessidades metabólicas. Os sintomas de edema podem ser melhorados com diuréticos. A expectativa de vida fica reduzida, mas pode ser melhorada pelo tratamento de pacientes hemodinamicamente estáveis com:
 - inibidores da ECA e/ou antagonistas dos receptores AT_1
 - β -bloqueadores (p. ex., **carvedilol**, **bisoprolol**)
 - antagonistas da aldosterona (p. ex., **espironolactona**).
- Choque. Várias doenças (p. ex., infecções bacterianas de controle difícil, Cap. 50; reações anafiláticas, Cap. 26) causam vasodilatação imprópria, hipotensão e redução da perfusão tecidual com elevação das concentrações circulantes de ácido láctico. Usam-se vasopressores (p. ex., **epinefrina**).
- Doença vascular periférica. Placas ateroscleróticas nas artérias dos membros inferiores costumam associar-se a ateromas em outros territórios vasculares. As estatinas (Cap. 23) e os antiplaquetários (Cap. 24) são importantes.
- Doença de Raynaud. A inadequada vasoconstrição em pequenas artérias nas mãos causa palidez dos dedos, seguida por cianose e dor. Usa-se **nifedipino** ou outros vasodilatadores.
- Hipertensão pulmonar, que pode ser:
 - idiopática (distúrbio raro): **epoprostenol**, **iloprost**, **bosentana** e **sildenafil** são benéficos em pacientes selecionados
 - associada à doença pulmonar hipóxica.

REFERÊNCIAS E LEITURA ADICIONAL

Estrutura e função dos vasos; regulação do tônus da musculatura lisa vascular

- Guimarães, S., Moura, D., 2001. Vascular adrenoceptors: an update. *Pharmacol. Rev.* 53, 319–356. (Ponto de vista funcional)
- Ward, J.P.T., Knock, G.A., Snetkov, V.A., Aaronson, P.I., 2004. Protein kinases in vascular smooth muscle tone—role in the pulmonary vasculature and hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Pharmacol. Ther.* 104, 207–231. (Conclui que as evidências mais fortes de envolvimento direto das proteínas quinases nos mecanismos da vasoconstrição pulmonar hipóxica dizem respeito a um papel central da Rho quinase na sensibilização ao Ca^{2+})

Endotélio vascular (ver Cap. 20 para leitura adicional sobre óxido nítrico)

Prostaciclina

- Bunting, S., Gryglewski, R., Moncada, S., Vane, J.R., 1976. Arterial walls generate from prostaglandin endoperoxides a substance (prostaglandin X) which relaxes strips of mesenteric and celiac arteries and inhibits platelet aggregation. *Prostaglandins* 12, 897–913. (Clássico)
- Murata, T., Ushikubi, F., Matsuoka, T., et al., 1997. Altered pain perception and inflammatory response in mice lacking prostacyclin receptor. *Nature* 388, 678–682. (Camundongos com deficiência de receptores de prostanoídes I são viáveis, normotensos e se reproduzem; contudo, sua suscetibilidade à trombose está aumentada ... os resultados confirmam que a prostaciclina é um agente endógeno antitrombótico)

Fator hiperpolarizante derivado do endotélio

- Félétou, M., Vanhoutte, P.M., 2009. EDHF: an update. *Clin. Sci.* 117, 139–155. (Revisa brevemente os muitos mediadores endoteliais que podem causar hiperpolarização, porém concentra-se na via que funciona através do aumento da $[Ca^{2+}]_i$ causando ativação de canais K_{Ca} com consequente hiperpolarização da musculatura lisa vascular subjacente, tanto por disseminação eletrotônica pelas junções comunicantes quanto por liberação de K^+ com ativação de K_{IR} e da bomba eletrogênica sódio-potássio)

Angiogênese

- Carmeliet, P., Jain, R.K., 2000. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature* 407, 249–257. (Novas estratégias para o tratamento do câncer e de outras doenças, que abrangem um número crescente de moléculas pró e antiangiogênicas; ver também (no mesmo fascículo) Yancopoulos G D et al. 2000 Vascular specific growth factors and blood vessel formation, pp. 242–248)

Endotelina

- Ge, Y., Bagnall, A., Stricklett, P.K., et al., 2006. Collecting duct-specific knockout of the endothelin B receptor causes sodium retention and hypertension. *Am. J. Physiol.* 291, 1274–1280.
- Hickey, K.A., Rubanyi, G., Paul, R.J., Highsmith, R.F., 1985. Characterization of a coronary vasoconstrictor produced by cultured endothelial cells. *Am. J. Physiol.* 248 (part 1), C550–C556. (Descoberta-chave)
- Kirchengast, M., Luz, M., 2005. Endothelin receptor antagonists—clinical realities and future directions. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 5, 182–191. (Revisa de modo crítico os dados clínicos sobre o antagonismo dos receptores da endotelina nas indicações cardiovasculares em relação ao cenário da pesquisa pré-clínica)
- Yanagisawa, M., Kurihara, H., Kimura, S., et al., 1988. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 332, 411–415. (Trabalho de fôlego)

Sistema renina-angiotensina

- Burnier, M., Brunner, H.R., 2000. Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet* 355, 637–645. (Revisa esta classe de fármacos)
- Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, 2000. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 342, 145–153. (O ramipril reduz de modo significativo as taxas de morte, de infarto do miocárdio e de derrame de uma ampla faixa de pacientes de alto risco)
- Watanabe, T., Barker, T.A., Berk, B.C., 2005. Angiotensin II and the endothelium—diverse signals and effects. *Hypertension* 45, 163–169. (Revisa o sistema renina-angiotensina do endotélio com base em diversos sinais e efeitos mediados por vários peptídeos derivados das angiotensinas I e II, várias enzimas que metabolizam a angiotensina, vários receptores e sinais intracelulares específicos do leito vascular)

Hormônio antidiurético

- Holmes, C.L., Russell, J.A., 2004. Vasopressin. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 25, 705–711. (“Em alguns estados de choque, ocorre uma deficiência de vasopressina, e a restauração dos níveis fisiológicos de vasopressina pode restabelecer o tônus vascular. A vasopressina está, portanto, emergindo como uma terapia racional para o choque vasodilatador”. Revisa a justificativa, as evidências e as incertezas relativas ao uso da vasopressina no choque)

Fármacos vasodilatadores (ver Cap. 21 para leitura adicional sobre os antagonistas do cálcio)

Chan, C.K.S., Burke, S.L., Zhu, H., et al., 2005. Imidazoline receptors associated with noradrenergic terminals in the rostral ventrolateral medulla mediate the hypotensive responses of moxonidine but not clonidine. *Neuroscience* 132, 991–1007. (As ações hipotensoras e bradicárdicas da moxonidina, mas não da clonidina, são mediadas pelos receptores da imidazolina e dependem de vias noradrenérgicas do SNC; a inervação noradrenérgica pode estar associada à proteína receptora da imidazolina)

Hipertensão

Murphy, M.B., Murray, C., Shorten, G.D., 2001. Fenoldopam – a selective peripheral dopamine receptor agonist for treatment of severe hypertension. *N. Engl. J. Med.* 345, 1548–1557. (Este fármaco tem uma eficácia similar àquela do nitroprussiato, mas não apresenta a toxicidade do tiocianato, nem é degradado pela luz; contudo, o início de sua ação e a sua neutralização são mais lentos do que os do nitroprussiato)

Insuficiência cardíaca crônica

Finley, J.J., Konstam, M.A., Udelson, J.E., 2008. Arginine vasopressin antagonists for the treatment of heart failure and hyponatraemia. *Circulation* 118, 410–421.

Gheorghiadu, M., Gattis, W.A., O'Connor, C.M., et al., 2004. Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure – a randomized controlled trial. *JAMA* 291, 1963–1971. (O potencial da tolvaptana mais terapia tradicional na insuficiência cardíaca)

Jessup, M., Brozena, S., 2003. Heart failure. *N. Engl. J. Med.* 348, 2007–2018.

Jessup, M., Abraham, W.T., Casey, D.E., et al., 2009. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 119, 1977–2016.

McMurray, J.J.V., 2005. Val-HeFT: do angiotensin-receptor blockers benefit heart failure patients already receiving ACE inhibitor therapy? *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 2, 128–129.

Taylor, A.L., Ziesche, S., Yancy, C., et al., 2004. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N. Engl. J. Med.* 351, 2049–2057. (A adição de uma dose fixa de dinitrato de isosorbida mais hidralazina ao tratamento tradicional da insuficiência cardíaca, incluindo bloqueadores neuro-hormonais, aumentou a sobrevida de pacientes negros com insuficiência cardíaca avançada)

Choque

Landry, D.W., Oliver, J.A., 2001. Mechanisms of disease: the pathogenesis of vasodilatory shock. *N. Engl. J. Med.* 345, 588–595. (Revisa os mecanismos que promovem a vasodilatação inapropriada no choque, que incluem a ativação de canais de potássio sensíveis ao ATP, o aumento da síntese de óxido nítrico e a depleção de ADH)

Referências

Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group 2000. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomized trial. *Lancet* 356, 2139–2143. (Uma proteção clinicamente não significativa; ver também o editorial anexo: Renal-dose dopamine: will the message now get through?)

Bernard, G.R., Vincent, J.L., Laterre, P.F., et al., 2001. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N. Engl. J. Med.* 344, 699–709. (A infusão intravenosa contínua de proteína C ativada, um anticoagulante dependente da vitamina K que promove a fibrinólise, inibe a trombose e tem ação anti-inflamatória, reduziu de modo significativo o risco de morte em 28 dias, de 30,8% para 24,7%)

Liang, K.V., Williams, A.W., Greene, E.L., Redfield, M.M., 2008. Acute decompensated heart failure and the cardiorenal syndrome. *Crit. Care Med.* 36 (Suppl. 1), S75–S88. (Revisão da Mayo Clinic)

Mebazaa, A., Nieminen, M.S., Packer, M., et al., for the SURVIVE investigators, 2007. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure. *JAMA* 297, 1883–1891. (Ensaio aleatório [randomizado] duplo-cego que compara a eficácia e segurança da levosimendana intravenosa versus dobutamina em 1.327 pacientes hospitalizados com insuficiência cardíaca aguda descompensada que necessitavam de suporte inotrópico. Em comparação com os pacientes no grupo da dobutamina, a levosimendana não reduziu de forma significativa a mortalidade após 180 dias nem afetou resultados clínicos secundários)

Potter, L.R., Yoder, A.R., Flora, D.R., et al., 2009. Natriuretic peptides: their structures, receptors, physiologic functions and therapeutic applications. *Handb. Exp. Pharmacol.* 191, 341–366. (Revisa a história, estrutura, função e aplicações clínicas dos peptídeos natriuréticos e seus receptores)

Doença vascular periférica, doença de Raynaud e hipertensão pulmonar

Hiatt, W.R., 2001. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N. Engl. J. Med.* 344, 1608–1621. (Discute a modificação de fatores de risco, resume as evidências da eficácia do cilostazol e descreve o fundamento lógico de vários fármacos experimentais, como por exemplo a propionil-levocarnitina)

Leitura adicional

Badesch, D.B., Abman, S.H., Ahearn, G.S., et al., 2004. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension – ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 126 (Suppl.), 35S–62S. (Recomendações para tratamento baseado em evidências para médicos envolvidos no cuidado desses complexos pacientes)

Beppu, H., Ichinose, F., Kawai, N., et al., 2004. BMPR-II heterozygous mice have mild pulmonary hypertension and an impaired pulmonary vascular remodeling response to prolonged hypoxia. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 287, L1241–L1247. (“Foram identificadas mutações heterozigotas no gene do receptor da proteína morfogenética do osso de tipo II, a BMPR-II, nos pacientes com hipertensão pulmonar primária... em camundongos, a mutação de uma cópia do gene BMPR-II causa hipertensão pulmonar, mas prejudica a capacidade da vasculatura pulmonar de remodelar-se em resposta à ventilação hipóxica prolongada”)

Higenbottam, T., Laude, L., Emery, C., Essener, M., 2004. Pulmonary hypertension as a result of drug therapy. *Clin. Chest Med.* 25, 123–131. (Revisa a hipertensão arterial pulmonar induzida por fármacos anoréxicos e enfoca os seus mecanismos)

Humbert, M., Sitbon, O., Simonneau, G., 2004. Drug therapy: treatment of pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 351, 1425–1436.

Lee, A.J., Chiao, T.B., Tsang, M.P., 2005. Sildenafil for pulmonary hypertension. *Ann. Pharmacother.* 39, 869–884. (A sildenafila é um fármaco promissor e bem tolerado para o tratamento da hipertensão pulmonar; é necessária a realização de ensaios bem planejados)

McLaughlin, V.V., Sitbon, O., Badesch, D.B., et al., 2005. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 25, 244–249. (A bosentana melhorou a sobrevida de pacientes com hipertensão pulmonar primária avançada)

Napoli, C., Loscalzo, J., 2004. Nitric oxide and other novel therapies for pulmonary hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 9, 1–8. (Enfoca o NO endotelial, a reposição de NO e os tratamentos correlatos)

Papp, Z., Csapo, K., Pollesello, P., et al., 2005. Pharmacological mechanisms contributing to the clinical efficacy of levosimendan. *Cardiovasc. Drug Rev.* 23, 71–98. (A levosimendana é um agente que aumenta a sensibilidade ao Ca^{2+} , que se liga à troponina C do miocárdio e, além disso, que abre os canais de potássio sensíveis ao ATP da musculatura lisa vascular. Estudos clínicos sugeriram benefícios em longo prazo sobre a mortalidade após sua administração em curto prazo a pacientes com insuficiência cardíaca descompensada)

Rich, S., McLaughlin, V.V., 2005. Chapter 67. In: Zipes, D.P., Libby, P., Bonow, R.O., Braunwald, E. (Eds.), *Braunwald's heart disease*, seventh ed. Elsevier, Philadelphia, pp. 1807–1842.

Task-force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology 2004. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 25, 2243–2278.

West, J., Fagan, K., Steudel, W., et al., 2004. Pulmonary hypertension in transgenic mice expressing a dominant-negative BMPRII gene in smooth muscle. *Circ. Res.* 94, 1109–1114. (Os peptídeos morfogenéticos do osso, os BMPs, uma família de citocinas decisiva para o desenvolvimento normal, estão implicados na patogênese da hipertensão arterial pulmonar hereditária; a deleção do BMPR-II resulta em morte fetal precoce. Para estudar a sinalização via BMP na doença vascular pós-natal, esses autores criaram um camundongo transgênico que expressa uma mutação dominante negativa no gene do receptor do BMPR-II da musculatura lisa, que está sob o controle de um ‘interruptor genético’ dependente de tetraciclina. Quando a mutação foi ativada após o nascimento, os camundongos desenvolveram um aumento da pressão arterial pulmonar, o que indica que a perda da sinalização via BMPR-II é suficiente para produzir o fenótipo que apresenta hipertensão pulmonar)

Aterosclerose e metabolismo de lipoproteínas

23

CONSIDERAÇÕES GERAIS

A doença ateromatosa é universalmente disseminada e subjacente às causas mais comuns de morte (infarto do miocárdio causado por trombose — Capítulo 24 — na placa ateromatosa rompida em uma artéria coronária) e de incapacidade (acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca) em sociedades industrializadas. A hipertensão é um dos mais importantes fatores de risco para o processo ateromatoso e é discutida no Capítulo 22. Aqui, consideramos outros fatores de risco, especialmente a dislipidemia,¹ que, assim como a hipertensão, é passível de tratamento medicamentoso. Descrevemos sucintamente os processos de aterogênese e de transporte de lipídeos como base para a compreensão das ações dos fármacos redutores de lipídeos. Descrevem-se agentes importantes (estatinas, fibratos, inibidores da absorção de colesterol, derivados do ácido nicotínico, derivados de óleo de peixe), dando-se ênfase às estatinas, que reduzem a incidência de doença arterial e prolongam a vida.

INTRODUÇÃO

Neste capítulo fazemos um resumo do processo patológico da aterogênese e as estratégias para a prevenção da doença aterosclerótica. O transporte de lipoproteínas forma a base para a compreensão dos fármacos utilizados para o tratamento de dislipidemia. Especial ênfase é dada às *estatinas*, as quais possuem uma história de sucesso, não somente na redução do colesterol plasmático, mas também reduzindo os eventos cardiovasculares em aproximadamente 25%-50% e prolongando a vida. Entretanto, alguns pacientes não as toleram, e não são eficazes em todos os tipos de pacientes. A evidência de que outros fármacos que influenciam a dislipidemia melhoram os resultados clínicos é menos segura do que para as estatinas, e os dois contratempos recentes descritos a seguir questionam a confiabilidade das alterações nas concentrações de lipídeos circulantes em resposta aos fármacos como substitutos que predizem a melhora clínica. Na ausência de evidências concretas de melhora clínica, outra classe de fármacos redutores de lipídeos permanece como a segunda linha às estatinas, donde a presença de muitas “letras miúdas” nesta seção.

ATEROGÊNESE

O ateroma é uma doença focal da íntima das artérias de tamanhos médio e grande. As lesões evoluem durante décadas e, durante a maior parte desse tempo, são clinicamente silenciosas; a ocorrência de sintomas sinaliza doença avançada. As lesões pré-sintomáticas costumam ser difíceis de detectar de maneira não invasiva, embora a ultrassonografia seja útil em

artérias acessíveis (p. ex., as carótidas). Alterações correlatadas, como redução da complacência aórtica e a deposição de cálcio arterial, podem ser detectadas determinando-se, respectivamente, a velocidade da onda do pulso aórtico e a calcificação das artérias coronárias. Até recentemente, não havia bons modelos em subprimatas, mas camundongos transgênicos (Cap. 7) deficientes em apolipoproteínas ou receptores que desempenham papéis-chave no metabolismo das lipoproteínas transformaram este cenário. Todavia, a maior parte de nossos conhecimentos atuais sobre aterogênese vem da epidemiologia e patologia humanas, e de investigações clínicas.

Estudos epidemiológicos identificaram numerosos fatores de risco para a doença ateromatosa. Alguns deles não podem ser alterados (p. ex., uma história familiar de cardiopatia isquêmica), mas outros são modificáveis (Tabela 23.1) e constituem alvos potenciais para medicamentos. Os ensaios clínicos têm mostrado que a melhora dos fatores de risco pode reduzir as consequências da doença ateromatosa. Muitos fatores de risco (p. ex., diabetes do tipo 2, dislipidemia, tabagismo) causam disfunção endotelial (Cap. 22), o que é evidenciado por redução das respostas vasodilatadoras à acetilcolina ou pelo aumento do fluxo sanguíneo (a chamada “dilatação mediada pelo fluxo”, respostas que são inibidas por fármacos que bloqueiam a síntese de óxido nítrico [NO]; Cap. 20). O endotélio sadio produz NO e outros mediadores que protegem contra ateroma, de modo que é provável que os fatores metabólicos de risco cardiovascular atuem causando disfunção epitelial.

A aterogênese envolve os seguintes processos:

1. A *disfunção endotelial*, com alteração na biossíntese de NO (Cap. 20), predispõe à aterosclerose.
2. A *lesão do endotélio disfuncional* leva à expressão de moléculas de adesão. Isto promove a fixação e a migração de monócitos da luz para a íntima. As lesões têm predileção por regiões com distúrbios de fluxo, como os pontos de origem dos ramos aórticos.
3. O *colesterol com lipoproteína de baixa densidade* (LDL, do inglês, *low-density lipoprotein*) é transportado para a parede do vaso. As células endoteliais e monócitos/macrófagos geram radicais livres que oxidam o LDL (oxLDL), resultando em peroxidação lipídica.
4. O *oxLDL* é captado por macrófagos através de receptores “depuradores” (*scavenger*). Tais macrófagos são chamados de *células espumosas* em razão do seu aspecto histológico “espumoso”, decorrente do acúmulo de lipídeos no citoplasma, e são característicos de ateroma. A captação de oxLDL ativa os macrófagos e libera citocinas pró-inflamatórias.
5. Coleções subendoteliais de células espumosas e de linfócitos T formam *estrias gordurosas*.
6. O colesterol pode ser *mobilizado da parede da artéria* e transportado no plasma sob a forma de colesterol com lipoproteína de alta densidade (HDL, do inglês, *high-density lipoprotein*), um mecanismo protetor denominado “transporte reverso de colesterol”.
7. Plaquetas, macrófagos e células endoteliais ativados liberam citocinas e fatores de crescimento, causando proliferação de musculatura lisa e deposição de componentes do tecido conjuntivo. Esta *resposta inflamatória fibroproliferativa* leva a uma densa capa fibrosa sobre um centro rico em lipídeos, e essa estrutura inteira compõe a placa ateromatosa.
8. A placa pode *romper-se*, formando um substrato para

¹O termo dislipidemia é preferível a hiperlipidemia, já que a baixa concentração plasmática de colesterol-lipoproteína de alta densidade é tida como deletéria e constitui um alvo terapêutico.

Tabela 23.1 Fatores de risco modificáveis para doença ateromatosa

Elevação do colesterol com lipoproteína de baixa densidade
Redução do colesterol com lipoproteína de alta densidade
Hipertensão (Cap. 22)
Diabetes mellitus (Cap. 30)
Tabagismo (Cap. 48)
Obesidade (Cap. 31)
Sedentarismo
Elevação da proteína C-reativa ^a
Elevação dos fatores de coagulação (p. ex., fator VII, fibrinogênio)
Elevação de homocisteína
Elevação de lipoproteína(a) ^b

^aAssocia-se fortemente a doença ateromatosa, mas não se sabe se é causal.

^bPotencialmente modificável, mas fortemente determinado pela genética: o ácido nicotínico efetivamente reduz a lipoproteína(a).

trombose (Cap. 24, Figs. 24.1 e 24.10). A presença de grande número de macrófagos predispõe à ruptura da placa, enquanto o músculo liso vascular e as proteínas da matriz estabilizam a placa.

Para compreender o mecanismo pelo qual os fármacos previnem a doença ateromatosa, é necessário rever brevemente o transporte de lipoproteínas.

TRANSPORTE DE LIPOPROTEÍNAS

Os lipídeos e o colesterol são transportados na corrente sanguínea como complexos de lipídeo e proteína denominados *lipoproteínas*. Esse complexo consiste em um núcleo central de lipídeos hidrofóbicos (incluindo os triglicerídeos e os ésteres colesteril) envolvidos por uma capa de fosfolipídeos polares, colesterol livre e *apoproteína*. Existem quatro principais classes de lipoproteínas, que diferem quanto à proporção relativa dos lipídeos no núcleo e no tipo de apoproteína (diferentes tipos de apoA e apoB, ver adiante). As apoproteínas ligam-se a receptores específicos que medeiam a captação de partículas lipoproteicas no fígado, sangue ou outros tecidos. As lipoproteínas diferem em tamanho e densidade, e esta última propriedade, que era originalmente medida por ultracentrifugação, mas atualmente estimada em geral através de métodos mais simples, é a base para sua classificação em:

- partículas HDL (contêm apoA1 e apoA2), com diâmetro de 7-20 nm
- partículas LDL (contêm apoB-100), com diâmetro de 20-30 nm
- partículas de lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL, do inglês, *very-low-density lipoprotein*) (contêm apoB-100), com diâmetro de 30-80 nm
- quilomícrons (contêm apoB-48), com diâmetro de 100-1.000 nm.

Cada classe de lipoproteína desempenha um papel específico no transporte lipídico, e existem diferentes vias para os lipídeos exógenos e endógenos, assim como vias para o transporte reverso de colesterol (Fig. 23.1). Na *via exógena*, o colesterol e os triglicerídeos absorvidos pelo íleo são transportados como quilomícrons na linfa e depois no sangue, para os capilares nos músculos e tecido adiposo. Nestes locais, os triglice-

ídeos são hidrolisados pela lipoproteína lipase, e os tecidos captam os ácidos graxos livres e o glicerol resultantes. Os quilomícrons remanescentes, ainda contendo seu complemento de ésteres colesteril completo, passam para o fígado, ligam-se a receptores presentes nos hepatócitos e sofrem exocitose. O colesterol liberado nos hepatócitos é armazenado, oxidado a ácidos biliares, secretado inalterados na bile, ou pode ingressar na via endógena.

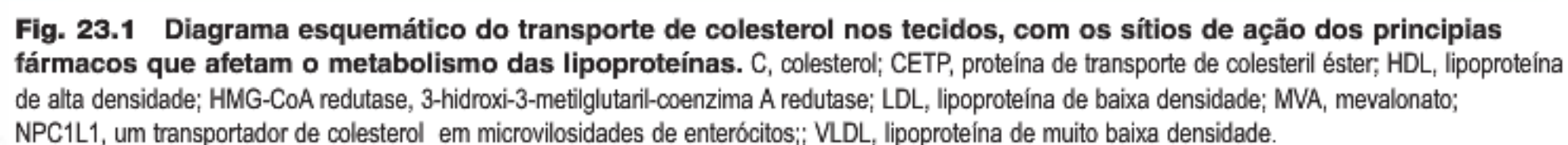
Na *via endógena*, o colesterol e os triglicerídeos recém-sintetizados são transportados do fígado na forma de VLDL para o músculo e o tecido adiposo, onde os triglicerídeos são hidrolisados originando ácidos graxos e glicerol; estes produtos passam para os tecidos como descrito anteriormente. Durante este processo, as partículas lipoproteicas tornam-se menores, porém retêm um complemento total de ésteres colesteril e se tornam partículas LDL. O LDL fornece a fonte de colesterol para incorporação em membranas celulares e para a síntese de esteroides (Caps. 32 e 34), mas também é essencial para a aterogênese. As células captam o LDL por endocitose através dos *receptores de LDL* que reconhecem a apoB-100. Dos tecidos, o colesterol pode retornar ao plasma na forma de partículas HDL (transporte reverso de colesterol). O colesterol é esterificado com ácidos graxos de cadeia longa em partículas HDL, e os ésteres colesteril resultantes são transferidos para partículas VLDL ou LDL através de uma proteína de transferência presente no plasma conhecida como *proteína de transferência de colesterol éster* (CETP, do inglês, *cholesterol ester transfer protein*). Uma espécie de LDL associada com aterosclerose que se localiza em lesões ateroscleróticas denomina-se lipoproteína(a), ou Lp(a). A Lp(a) contém uma apoproteína única, a apo(a), que possui similaridades estruturais com o plasminogênio (Cap. 24). A Lp(a) compete com, e inibe a ligação do plasminogênio ao seu receptor na célula endotelial. O plasminogênio normalmente é o substrato para o ativador de plasminogênio, que é secretado pelas células endoteliais e a estas se liga, dando origem à enzima fibrinolítica *plasmina* (Fig. 24.10). O efeito da ligação da Lp(a) é diminuição de formação de plasmina, inibição de fibrinólise e promoção de trombose.

▼ Atualmente, existe interesse nas quatro proteínas de transferência de lipídeos que foram associadas à aterogênese (revistas por Stein & Stein, 2005). A ACAT (*acil coenzima A: colesterol acil transferase*), que é expressa em duas formas, catalisa a síntese intracelular do colesterol éster em macrófagos, córtex da suprarrenal, intestino e fígado. A LCAT (*lecitina colesterol acil transferase*) catalisa a síntese de colesterol éster em partículas HDL. A CETP e a proteína de transferência de fosfolipídeos (PLTP, do inglês, *phospholipid transfer protein*) estão envolvidas na transferência de colesterol entre diferentes classes de partículas de lipoproteína no plasma. O **tamoxifeno**, usado no tratamento e prevenção do câncer de mama (Caps. 34 e 35), é um potente inibidor de ACAT (de Medina *et al.*, 2004).

DISLIPIDEMIA

A dislipidemia pode ser primária ou secundária. As formas *primárias* ocorrem por uma combinação de dieta e genética (geralmente, mas nem sempre poligênicas). São classificadas em seis fenótipos (classificação de Frederickson; Tabela 23.2). De especialmente grande risco para doença cardíaca isquêmica ocorre em um subconjunto do tipo primário IIa de hiperlipoproteinemia causada por defeitos em um único gene dos receptores de LDL; é conhecido como *hipercolesterolemia familiar* (HF). A concentração plasmática de colesterol em adultos afetados está acima de 8 mmol/l em heterozigotos e de 12-25 mmol/l em homozigotos. Um estudo sobre a HF permitiu a Brown & Goldstein (1986) definirem a via do receptor de LDL da homeostase do colesterol (pelo que dividiram um prêmio Nobel). Os fármacos utilizados no tratamento da dislipidemia primária são descritos adiante.

As formas secundárias de dislipidemia são consequência de outras condições, como diabetes mellitus, alcoolismo, síndrome nefrótica, insuficiência renal crônica, hipotireoidismo, doença hepática e administração de fármacos, por exemplo,



Tipo	Lipoproteína elevada	Colesterol	Triglicerídeos	Risco de aterosclerose	Tratamento medicamentoso
I	Quilomícrons	+	+++	NE	Nenhum
IIa	LDL	++	NE	Alto	Estatina ± ezetimiba
IIb	LDL + VLDL	++	++	Alto	Fibratos, estatina, ácido nicotínico
III	βVLDL	++	++	Moderado	Fibratos
IV	VLDL	+	++	Moderado	Fibratos
V	Quilomícrons + VLDL	+	++	NE	Combinações de fibrato, niacina, óleo de peixe e estatina

287

Metabolismo de lipoproteínas e dislipidemia



Os lipídeos, incluindo colesterol e triglicerídeos, são transportados no plasma na forma de lipoproteínas, que possuem quatro classes:

- Quilomícrons transportam triglicerídeos e colesterol do trato gastrointestinal para os tecidos, onde o triglicerídeo é clivado pela lipoproteína lipase, liberando ácidos graxos livres e glicerol. Estes são captados no músculo e no tecido adiposo. Os remanescentes de quilomícrons são captados pelo fígado, onde o colesterol é armazenado, secretado na bile, oxidado a ácidos biliares ou convertido em:
 - lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDLs), que transportam colesterol e triglicerídeos recém-sintetizados aos tecidos, onde os triglicerídeos são removidos como antes, deixando:
 - partículas de lipoproteína de densidade intermediária e de baixa densidade (LDL) com um grande componente de colesterol; parte do LDL-colesterol é captada pelos tecidos e parte pelo fígado, por endocitose através de receptores LDL específicos.
- As partículas de lipoproteína de alta densidade (HDL) adsorvem o colesterol derivado da degradação celular em tecidos (inclusive artérias) e o transferem para partículas VLDL e LDL através da proteína de transferência de colesterol éster (CETP).
- As dislipidemias podem ser primárias ou decorrentes de doença (p. ex., hipotireoidismo). São classificadas, de acordo com qual partícula de lipoproteína está anormal, em seis fenótipos (classificação de Frederickson). Quanto mais alto o LDL-colesterol, e mais baixo o HDL-colesterol, mais alto será o risco de cardiopatia isquêmica.

a **isotretinoína** (um isômero da vitamina A administrado por vias oral e tópica para o tratamento de acne grave), o **tamoxifeno** (Mikhailidis *et al.*, 1997), a **ciclosporina** (Cap. 26) e **inibidores de protease** usados no tratamento de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (Cap. 51). As formas secundárias são tratadas, sempre que possível, corrigindo a causa subjacente.

PREVENÇÃO DA DOENÇA ATEROMATOSA

O tratamento farmacológico geralmente se justifica como complemento de hábitos saudáveis. O tratamento da hipertensão (Cap. 22) e, em menor grau, do diabetes *mellitus* (Cap. 30), reduz a incidência de doença ateromatosa sintomática, e os antitrombóticos (Cap. 24) reduzem a trombose arterial. Reduzir o LDL também é eficaz e constitui o principal assunto deste capítulo, mas vários outros passos na aterogênese também são alvos em potencial para a ação de medicamentos.

▼ Os **inibidores da enzima conversora de angiotensina** (Cap. 22) melhoram a função endotelial e prolongam a vida em pacientes com doença ateromatosa. Outros fármacos que também aumentam a biossíntese de NO ou sua disponibilidade estão em investigação.

Medidas para elevar o HDL: a ingestão moderada de álcool aumenta o HDL, e as evidências epidemiológicas falam a favor

do consumo moderado de álcool em idosos.² Exercícios regulares também aumentam o HDL circulante; o tratamento medicamentoso para aumentar o HDL é de benefício incerto. Os fibratos e derivados do ácido nicotínico — ver adiante — aumentam discretamente o HDL, e reduzem o LDL e triglicerídeos. Em indivíduos com HDL baixo, a inibição da proteína de transferência de colesterol-éster (CETP) com **torcetrapibe** aumenta o HDL acentuadamente, porém também aumenta a pressão sanguínea e foi associado com *aumento* em 60% da mortalidade geral (o que levou à interrupção abrupta de seu desenvolvimento). Ainda não se sabe se isso é um efeito como classe, mas o **anacetrapibe** provoca expressivo aumento do HDL sem elevar a pressão sanguínea; seu efeito sobre a mortalidade ainda não é conhecido. A ApoA-I Milano é uma variante de apolipoproteína A-I identificada em indivíduos da zona rural da Itália com níveis muito baixos de HDL, porém praticamente sem doença cardiovascular. A infusão de complexos ApoA-I Milano-fosfolípídeo recombinante causa rápida regressão da aterosclerose em modelos animais e, administrada por via intravenosa, causou regressão da aterosclerose em pacientes com síndrome coronariana aguda. É caro de ser produzido e deve administrado por via intravenosa, porém a estratégia continua a ser foco de intenso interesse (ver revisão em Duffy & Rader, 2009).

Antioxidantes (p. ex., vitaminas C e E): são de interesse, tanto pelas evidências de que melhoram a função endotelial em pacientes com aumento do estresse oxidativo como pelas evidências epidemiológicas de que uma dieta rica em antioxidantes se associa a redução do risco de coronariopatia. Contudo, os resultados de ensaios clínicos têm sido negativos, e vários antioxidantes reduzem o HDL. Os **estrógenos**, usados em prevenção dos sintomas de menopausa (Cap. 34) e da osteoporose pós-menopausa, têm propriedades antioxidantes e exercem outros efeitos vasculares que poderiam ser benéficos. Evidências epidemiológicas sugerem que as mulheres que usam tal reposição hormonal podem apresentar redução no risco de doença ateromatosa, mas ensaios controlados mostraram efeitos *adversos* significativos sobre a mortalidade cardiovascular (ver Cap. 34 e comentário de Dubey *et al.*, 2004).

Abordagens anti-inflamatórias: o tratamento medicamentoso para reduzir a *proteína C-reativa* tem sido discutido, mas é possível que a proteína C-reativa elevada seja um marcador de inflamação vascular, e não que desempenhe um papel ativo na progressão da doença. Outras medidas anti-inflamatórias estão sendo investigadas; por exemplo, *acil coenzima A*, *inibidores da colesterol acil transferase* (ACAT).

Outras terapias recentes em desenvolvimento incluem fármacos que inibem a síntese do esqualeno, inibidores da proteína de transporte microssômico (MTP, do inglês, *microsomal transport protein*) e fármacos que alteram a apoB. Entre os fármacos que alteram a apoB, o **mipomerseno** é notável como um oligonucleotídeo antissenso complementar à região que codifica para apoB-100 no RNAm. É um RNA de interferência (RNAi; Cap. 59) modificado para torná-lo resistente a nucleases. Injetado uma vez por semana, apresenta expressivo efeito redutor do LDL em pacientes com HF homozigota, que são altamente resistentes ao tratamento com fármacos (Kastelein *et al.*, 2006).

FÁRMACOS REDUTORES DE LIPÍDEOS

Vários fármacos diminuem o LDL plasmático. A terapia medicamentosa é usada complementarmente às medidas dietéticas e à correção de outros fatores de risco cardiovascular modificáveis.

Os principais agentes usados clinicamente são:

- **estatinas:** inibidores da 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase
- **fibratos**

²Pecadores encharcados em gim e rum sobrevivem 3 e 10 anos mais em pontuações — ou mais, esperamos...

Doença ateromatosa



- O ateroma é uma doença focal de artérias grandes e médias. As placas ateromatosas ocorrem na grande maioria das pessoas e evoluem insidiosamente por muitas décadas e são subjacentes às causas mais comuns de morte (infarto do miocárdio) e incapacidade (p. ex., AVC) em países industrializados.
- As estrias gordurosas são a lesão estruturalmente aparente mais precoce e evoluem para placas fibrosas e/ou gordurosas. Os sintomas ocorrem somente quando o fluxo sanguíneo através do vaso se reduz abaixo do que é necessário para atender às demandas metabólicas dos tecidos distais à obstrução.
- Fatores de risco importantes modificáveis compreendem hipertensão (Cap. 22), dislipidemia (este capítulo) e tabagismo (Cap. 48).
- A fisiopatologia é de inflamação crônica em resposta à lesão. A disfunção endotelial leva à perda de mecanismos protetores, migração de monócitos/macrófagos e de linfócitos T, captação de colesterol-lipoproteína de baixa densidade (LDL) e sua oxidação, captação de LDL oxidado por macrófagos, migração e proliferação de células musculares lisas e deposição de colágeno.
- A ruptura de placas leva a ativação plaquetária e trombose (Cap. 24).

- inibidores da absorção de colesterol
- ácido nicotínico e seus derivados
- derivados de óleo de peixe.

O óleo de peixe reduz a concentração plasmática de triglicérides, mas pode aumentar o colesterol plasmático.

ESTATINAS: INIBIDORES DA HMG-COA REDUTASE

A etapa enzimática limitante na síntese do colesterol é a HMG-CoA redutase, que catalisa a conversão de HMG-CoA a ácido mevalônico (Fig. 23.1). A **sinvastatina**, a **lovastatina** e a **pravastatina** são inibidores competitivos, específicos e reversíveis da HMG-CoA redutase, com valores de K_i de aproximadamente 1 nmol/l. A **atorvastatina** e a **rosuvastatina** são inibidores de ação prolongada. A diminuição da síntese hepática de colesterol suprarregula (*upregulates*) a síntese do receptor de LDL, aumentando a remoção de LDL do plasma para os hepatócitos. O principal efeito bioquímico das estatinas, portanto, é reduzir o LDL plasmático. Também há certa redução dos triglicérides plasmáticos e aumento do HDL. Vários grandes ensaios aleatórios (randomizados) controlados com placebo sobre os efeitos dos inibidores da HMG-CoA redutase sobre morbidade e mortalidade têm sido positivos.

▼ O Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) recrutou pacientes com cardiopatia isquêmica e colesterol plasmático entre 5,5 e 8,0 mmol/l; a sinvastatina reduziu o LDL sérico em 35% e as mortes em 30% (Fig. 23.2). A este fato atribuiu-se a redução de 42% dos óbitos por coronariopatia durante o período de acompanhamento médio de 5,4 anos. Outros grandes ensaios confirmaram a redução da mortalidade não só de pacientes com cardiopatia isquêmica estabelecida (p. ex., o ensaio Cholesterol and Recurrent Events [CARE]), como em pessoas saudáveis com risco de coronariopatia com uma ampla variação de valores plasmáticos de colesterol e outros fatores de risco e tratados com diferentes estatinas (p. ex., o West of Scotland Coronary Prevention Study [WOSCOPS], o Heart Protection Study e o Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial [ASCOT]). A redução

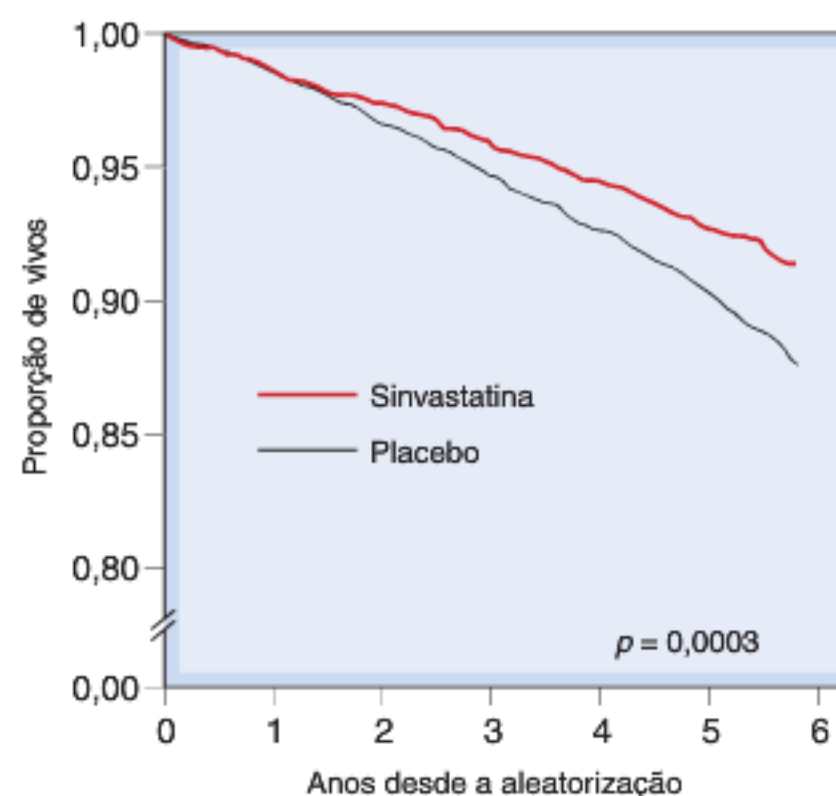


Fig. 23.2 Sobrevida em pacientes com coronariopatia e colesterol sérico de 5,5-8,0 mmol/l tratados com placebo ou com sinvastatina. O risco relativo de morte no grupo da sinvastatina foi de 0,70 (0,58-0,85 com 95% de intervalo de confiança). (Com base no estudo 4S 1994 Lancet 344: 1383-1389.)

intensiva de LDL com atorvastatina em dose de 80 mg teve um efeito maior sobre a taxa de eventos que uma dose de 10 mg, mas com maior incidência de atividade anormalmente elevada das transaminases plasmáticas (LaRosa *et al.*, 2005). Nos ensaios de prevenção secundária com estatinas, a taxa de eventos cardiovasculares relacionou-se de maneira aproximadamente linear com o LDL plasmático obtido em uma faixa de concentrações de aproximadamente 1,8 a 4,9 mmol/l, e a taxa de eventos fica na mesma proporção em pacientes tratados com placebo e com estatinas.

Outras ações das estatinas

Produtos da via do mevalonato reagem com a proteína ("lipidação", que é a adição de grupos hidrofóbicos como preníl ou farnesil a uma proteína). Algumas importantes enzimas ligadas à membrana (p. ex., NO sintase endotelial; Cap. 20) são modificadas dessa maneira. Os ácidos graxos servem como âncoras, fixando a enzima em organelas como as cavéolas e o aparelho de Golgi. Consequentemente, na atualidade há grande interesse nos efeitos das estatinas não relacionados ou indiretamente relacionados com seu efeito sobre o LDL plasmático (algumas vezes denominados efeitos *pleiotrópicos*). Algumas dessas ações são indesejáveis (p. ex., a HMG-CoA redutase orienta as células germinativas primordiais em migração, estando contraindicado o uso de estatinas durante a gravidez), mas algumas oferecem promessa terapêutica, por exemplo, na doença de Alzheimer em que o papel das estatinas é controverso (ver revisão de Querfurth & LaFerla, 2010) e na prevenção do câncer de próstata (Shannon *et al.*, 2005). Tais ações incluem:

- melhora da função endotelial
- redução da inflamação vascular
- redução da agregação plaquetária
- aumento da neovascularização em tecido isquêmico
- aumento de células progenitoras endoteliais circulantes
- estabilização da placa aterosclerótica
- efeitos antitrombóticos
- aumento da fibrinólise
- inibição da migração de células germinativas durante o desenvolvimento
- imunossupressão
- proteção contra sepse.

Usos clínicos dos inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas, p. ex., sinvastatina, atorvastatina)



- Prevenção secundária de infarto do miocárdio e de AVC em pacientes com doença aterosclerótica sintomática (p. ex., angina, eventos isquêmicos transitórios ou após infarto do miocárdio ou AVC).
- Prevenção primária de doença arterial em pacientes de alto risco em razão de concentração elevada de colesterol sérico, especialmente se houver outros fatores de risco para aterosclerose. Tabelas (disponíveis, por exemplo, no British National Formulary) são usadas para visar ao tratamento daqueles com risco mais alto.
- A atorvastatina reduz o colesterol sérico em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica.
- Em dislipidemia grave resistente a fármacos (p. ex., hipercolesterolemia familiar heterozigota), o tratamento com estatinas é combinado com ezetimiba.
- É contraindicada durante a gravidez.

Não se sabe em que grau estes efeitos contribuem para as ações antiateromatosas das estatinas.

Farmacocinética

As estatinas de ação curta são dadas por via oral, à noite, para reduzir o pico matinal de síntese de colesterol. São bem absorvidas e extraídas pelo fígado, seu local de ação, e sofrem extenso metabolismo pré-sistêmico através das vias citocromo P450 e glicuronidação. A sinvastatina é um pró-fármaco inativo de lactona; é metabolizada no fígado dando origem à sua forma ativa, o ácido graxo β -hidroxilado correspondente.

Efeitos adversos

As estatinas são bem toleradas; entre os efeitos indesejáveis leves citam-se dor muscular (mialgia), desconforto gastrintestinal, elevação das concentrações plasmáticas de enzimas hepáticas, insônia e *rash* cutâneo. Efeitos adversos mais sérios são raros, mas incluem miosite grave (rabdomiólise) e angioedema. A miosite é um efeito das estatinas como classe, também ocorre com outros redutores de lipídeos (especialmente os fibratos) e está relacionada com a dose.³ É mais comum nos pacientes com pequena massa corporal magra ou hipotireoidismo não controlado.

FIBRATOS

Estão disponíveis vários derivados do ácido fibríco (fibratos), incluindo **bezafibrato**, **ciprofibrato**, **genfibrozila**, **fenofibrato** e **clofibrato**. Eles reduzem acentuadamente o VLDL circulante e, portanto, os triglicerídeos, com redução modesta (cerca de 10%) do LDL e aumento de aproximadamente 10% do HDL. Seu mecanismo de ação é complexo (Fig. 23.1). São agonistas dos receptores nucleares PPAR α ⁴ (Cap. 3); em seres humanos,

Usos clínicos dos fibratos (p. ex., genfibrozila, fenofibrato)



- Dislipidemia mista (i. e., elevação dos triglicerídeos séricos, bem como do colesterol), desde que essas taxas não tenham sido causadas por consumo excessivo de álcool. O fenofibrato é uricosúrico, o que pode ser útil quando coexistir hiperuricemia com dislipidemia mista.
- Em pacientes com baixo nível de lipoproteína de alta densidade e alto risco de doença ateromatosa (muitas vezes diabéticos tipo 2; Cap. 30).
- Combinados com outros redutores de lipídeos em pacientes com dislipidemia grave resistente a tratamento. Este esquema, contudo, aumenta o risco de rabdomiólise.

os principais efeitos são de aumento da transcrição dos genes de lipoproteína lipase, apoA1 e apoA5. Aumentam a captação hepática de LDL. Além dos efeitos sobre lipoproteínas, os fibratos reduzem a proteína C-reativa e o fibrinogênio plasmáticos, aumentam a tolerância à glicose e inibem a inflamação da musculatura lisa vascular por inibição da expressão do fator de transcrição nuclear NF κ B. Assim como ocorre com os efeitos pleiotrópicos das estatinas (ver anteriormente), existe grande interesse nessas ações, embora, novamente, ainda não se saiba se essas ações são clinicamente importantes.

▼ Em um estudo, a genfibrozila reduziu a coronariopatia em aproximadamente um terço, em comparação com o placebo, em homens de meia-idade com hiperlipoproteinemia primária, porém não foi observada melhora da sobrevida com o fibrato. Um ensaio intervencional sobre o HDL realizado pelo US Veterans Affairs Department com cerca de 2.500 homens portadores de coronariopatia e com HDL e LDL baixos, mostrou que a genfibrozila aumentou o HDL e reduziu a coronariopatia e o AVC. As taxas de eventos foram correlacionadas com as alterações do HDL, mas não com os triglicerídeos ou o LDL, sugerindo que o aumento do HDL com um fibrato reduz o risco vascular.

Efeitos adversos

A miosite é incomum, mas pode ser grave (rabdomiólise), com mioglobínúria e insuficiência renal aguda. Ocorre particularmente em pacientes com comprometimento renal, devido à redução da ligação proteica e eliminação deficiente de fármacos. Os fibratos devem ser evitados em tais pacientes e também em alcoólatras, que possuem predisposição a hipertrigliceridemia, porém apresentam risco de rabdomiólise.⁵ Em raros casos as estatinas podem também causar miosite (ver anteriormente), e portanto o uso combinado de fibratos com essa classe de fármacos é desaconselhável (embora às vezes alguns especialistas o façam). Os sintomas gastrintestinais, prurido e *rash* são mais comuns do que com as estatinas. O clofibrato predispõe a cálculos biliares e, portanto, seu uso está restrito a pacientes que sofreram colecistectomia (i. e., remoção da vesícula biliar).

FÁRMACOS QUE INIBEM A ABSORÇÃO DO COLESTEROL

Historicamente, as resinas de ligação a sais biliares (p. ex., **colestiramina**, **colestipol**) eram os únicos agentes disponíveis para reduzir a absorção do colesterol e estavam entre os poucos meios para redução do colesterol plasmático. Admi-

³A cerivastatina é uma estatina potente, inicialmente recomendada em dose relativamente alta, e que foi retirada em função de miosites graves que ocorriam particularmente em pacientes tratados com a genfibrozila – discutida mais adiante neste capítulo.

⁴PPAR' significa *peroxisome proliferator-activated receptors* (receptores ativados por proliferador de peroxissomos) – nem pergunte! (Os peroxissomos são organelas ausentes em células humanas, portanto há aqui um problema de nomenclatura!). As tiazolidinonas, empregadas no tratamento do diabetes, atuam em receptores PPAR γ , que são correlatos; ver Cap. 30.

⁵Por várias razões, inclusive tendência a permanecer imóvel durante períodos prolongados com convulsões generalizadas subsequentes, e *delirium tremens*.

nistrados por via oral, sequestram sais biliares no intestino e previnem sua reabsorção e recirculação entero-hepática (Fig. 23.1). A concentração de HDL não se altera, e causam aumento indesejado de triglicerídeos.

▼ O ensaio realizado pela American Lipid Research Clinics em homens de meia-idade com hipercolesterolemia primária mostrou que a adição de uma resina ao tratamento dietético levou a uma redução média de 13% do colesterol plasmático e a queda de 20%-25% de doenças coronarianas crônicas após 7 anos, porém nenhum estudo demonstrou melhora na sobrevida. A redução na absorção de colesterol exógeno e o aumento do metabolismo do colesterol endógeno em sais biliares no fígado causam aumento da expressão de receptores de LDL nos hepatócitos e, portanto, aumentam a depuração de LDL do sangue, com redução da concentração plasmática de LDL. As resinas são viscosas, de gosto desagradável e muitas vezes causam diarreia. Interferem com a absorção de vitaminas lipossolúveis e de *diuréticos tiazídicos* (Caps. 22 e 28), digoxina (Cap. 21) e varfarina (Cap. 24). Estes fármacos devem, portanto, ser administrados 1 hora antes ou 4-6 horas após a resina. Com a introdução das estatinas, seu uso no tratamento de dislipidemia foi amplamente relegado a tratamento adicional em casos de pacientes com doença grave (p. ex., HF) e (um uso separado) para o tratamento de sintomas associados aos sais biliares como prurido e diarreia — ver o quadro clínico. O **colesevelam** (de introdução recente) é menos viscoso (a dose diária é de até 4 g, em comparação com a dose de até 36 g da colestiramina), porém mais caro. Subsequentemente, esteróis e estanois de plantas estão sendo comercializados; esses são isolados da polpa da madeira e usados na fabricação de margarinas e iogurtes. Causam discreta redução do colesterol plasmático e possuem sabor melhor do que as resinas.⁶ Seu mecanismo de ação é incerto; o sitostanol compete com o colesterol pela captação na luz intestinal e o sitosterol interfere com a transferência do colesterol dentro do enterócito.

EZETIMIBA

A ezetimiba pertence ao grupo de azetidionas inibidoras da absorção de colesterol e é usada como coadjuvante à dieta e ao uso de estatinas na hipercolesterolemia. No duodeno, inibe a absorção de colesterol (e de estanois vegetais) por bloqueio de uma proteína transportadora (NPC1L1) nas microvilosidades (borda em escova) dos enterócitos, sem afetar a absorção de vitaminas lipossolúveis, triglicerídeos ou ácidos biliares. Devido à sua alta potência em comparação com as resinas (uma dose diária de 10 mg, em comparação com uma dose de resina de até 36 g de colestiramina), deveria representar um substancial avanço como substituta das resinas na complementação do tratamento com estatinas em pacientes com dislipidemia grave. Porém, resultados desapontadores foram obtidos em um estudo com 720 pacientes com HF heterozigota, ao comparar o efeito da sinvastatina isoladamente contra a combinação de sinvastatina com ezetimiba. Embora a ezetimiba tenha mostrado o efeito desejável sobre o LDL (aproximadamente 20% de redução), ela não retardou o espessamento das camadas interiores da artéria carótida após 2 anos de acompanhamento (Kastelein *et al.*, 2008). Esse espessamento está intimamente relacionado à aterosclerose. Um teste mais amplo que avaliou seu efeito no resultado cardiovascular está em desenvolvimento e os resultados são ansiosamente aguardados. O mecanismo é distinto daquele dos ésteres de fitosterol e de fitostanol, que interferem com a apresentação micelar dos esteróis à superfície celular.

A ezetimiba é administrada por via oral e absorvida nas células epiteliais do intestino, onde se localiza nas microvilosidades, que se presume ser seu sítio de ação. Também é extensamente (> 80%) metabolizada, originando um metabólito ativo. A recirculação entero-hepática faz com que sua eliminação seja lenta. A meia-vida terminal é de aproximadamente 22 horas. Passa para o leite (pelo menos em estudos animais) e está contraindicada para lactantes. É em geral bem tolerada, mas pode causar diarreia, dor abdominal ou cefaleia; foram relatados *rash* e angioedema.

Usos clínicos dos fármacos que reduzem a absorção do colesterol: ezetimiba ou resinas ligantes de ácidos biliares (p. ex., colestiramina)



- Em acréscimo a uma estatina quando a resposta tiver sido inadequada (ezetimiba).
- Para hipercolesterolemia, quando uma estatina estiver contraindicada.
- Usos não relacionados com aterosclerose incluem:
 - prurido em pacientes com obstrução biliar parcial (resina ligadora de ácidos biliares)
 - diarreia por ácidos biliares, por exemplo, causada por neuropatia diabética (resina ligadora de ácidos biliares).

ÁCIDO NICOTÍNICO

O ácido nicotínico é uma vitamina e, como tal, é essencial para muitos processos metabólicos importantes. Bem à parte disto, tem sido usado em quantidades de gramas como agente redutor de lipídeos. É convertido em nicotinamida, que inibe a secreção hepática de VLDL (Fig. 23.1), com consequente redução de triglicerídeos e LDL circulantes, incluindo Lp(a), e aumento do HDL. O mecanismo ainda não está elucidado, mas acredita-se que seja iniciado por um efeito sobre a lipólise através de um receptor órfão acoplado à proteína G denominado HM74A e presente nas membranas de adipócitos (ver revisão em Karpe & Frayn, 2004). Também interfere na diacilglicerol transferase hepática. A administração por longo prazo a sobreviventes de infarto do miocárdio reduziu a mortalidade no ensaio Coronary Drug Project, mas os efeitos indesejáveis limitam seu uso clínico. Uma preparação com liberação modificada é mais bem tolerada e constitui um avanço real, mesmo que modesto.

Os efeitos adversos incluem rubores, palpitações e distúrbios gastrintestinais. O rubor se associa à produção de PGD₂ (Cap. 17) e pode ser reduzido pela ingestão concomitante de aspirina ou **laropipranto** (um antagonista de PGD₂) — Figura 23.3. Altas doses podem interferir com a função hepática, comprometem a tolerância à glicose e precipitam gota por aumento da concentração circulante de uratos.

DERIVADOS DE ÓLEO DE PEIXE

Os triglicerídeos ômega-3 marinhos reduzem as concentrações plasmáticas de triglicerídeos, mas aumentam o colesterol. As concentrações plasmáticas de triglicerídeos se associam menos fortemente à coronariopatia do que o colesterol, mas há evidências epidemiológicas de que comer peixe regularmente de fato reduz a cardiopatia isquêmica, e a suplementação da dieta com ácidos graxos ω-3 poli-insaturados (PUFAs, do inglês, *polyunsaturated fatty acids*) melhora a sobrevida em pacientes com histórico de infarto do miocárdio recente (GISSI-Prevenzione Investigators, 1999). O mecanismo pode ser os potentes efeitos antiarrítmicos dos PUFAs (revisão de Leaf *et al.*, 2003). O mecanismo de ação do óleo de peixe sobre as concentrações plasmáticas de triglicerídeos é desconhecido. O óleo de peixe é rico em PUFAs, incluindo ácidos eicosapentaenoico e docosaexaenoico, e tem outros efeitos potencialmente importantes, como a inibição da função plaquetária, prolongamento do tempo de sangramento, efeitos anti-inflamatórios e redução do fibrinogênio plasmático. O ácido eicosapentaenoico é substituído do ácido araquidônico nas membranas celulares e dá origem a prostaglandinas e tromboxanos de três séries (*i. e.*, prostanoídes com três duplas ligações em suas cadeias laterais, e não as duas habituais) e leucotrienos de cinco séries. Esta é provavelmente a razão de seus efeitos sobre a hemostasia, dado que o tromboxano A₂ é muito menos

⁶Isto, entretanto, não tem grande peso.

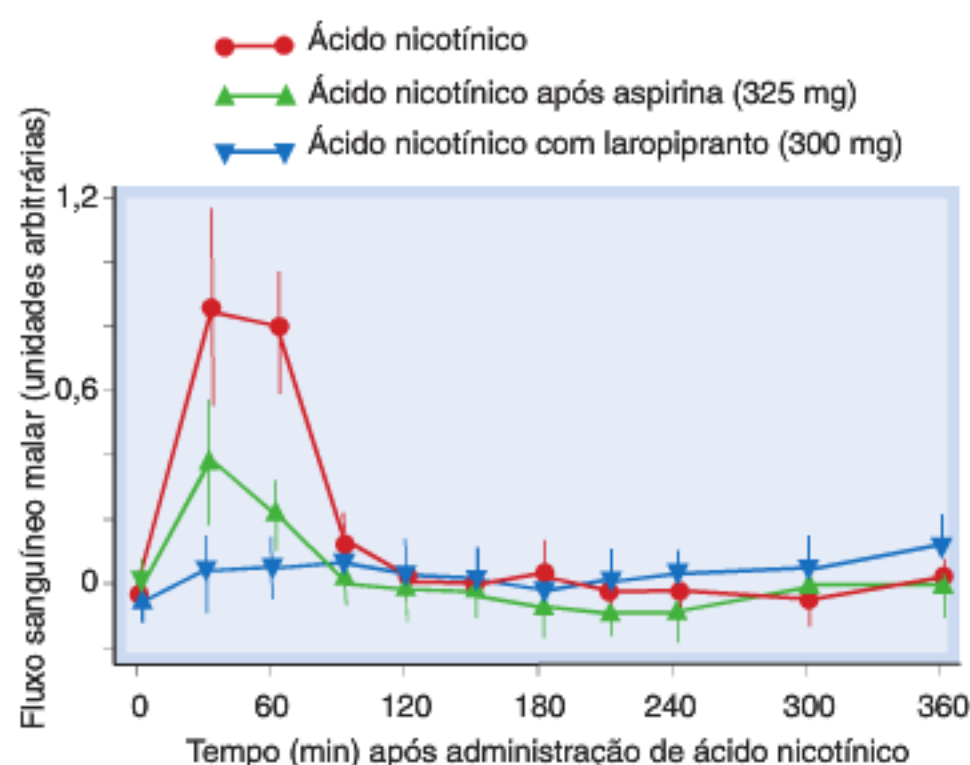


Fig 23.3 A vasodilatação causada pelo ácido nicotínico (1,5 g, preparação de liberação longa) é atenuada pela aspirina ou pelo laropiranto, um antagonista da prostaglandina D_2 (PGD_2). O fluxo sanguíneo na maçã do rosto foi medido por técnica de imagem da perfusão por laser Doppler após placebo ou ácido nicotínico. A aspirina (325 mg, 30 min antes do ácido nicotínico) ou laropiranto (300 mg com ácido nicotínico) reduziu o aumento do fluxo sanguíneo malar causado pelo ácido nicotínico. (Redesenhado de Lai E et al. 2007 Suppression of niacin-induced vasodilation with an antagonist to prostaglandin D_2 receptor subtype 1. Clin Pharmacol Therap 81: 849–857.)

ativo como agente agregante plaquetário que o tromboxano A_2 , ao passo que a PGI_2 tem potência semelhante à da PGI_2 como inibidor da função plaquetária. A alteração da biossíntese dos leucotrienos é o que provavelmente fundamenta os efeitos anti-inflamatórios do óleo de peixe. Este é contraindicado para pacientes com hiperlipoproteinemia tipo IIa em razão do aumento de LDL que provoca. No Reino Unido está autorizada uma preparação de etil ésteres de ácidos ômega-3 para prevenção de eventos recorrentes depois de infarto do miocárdio em conjunção com o tratamento da hipertrigliceridemia; causa menor aumento de LDL e menos problemas com o odor de peixe, ganho de peso e dispepsia do que as preparações de óleo de peixe mais antigas.

Fármacos na dislipidemia



Os principais fármacos usados em pacientes com dislipidemias são:

- Inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas, p. ex., **sinvastatina**): inibem a síntese de colesterol, por aumento da expressão de receptores para lipoproteínas de baixa densidade (LDL) nos hepatócitos e, consequentemente, aumento da captação do LDL-colesterol (LDL-C) hepático. Reduzem eventos cardiovasculares e prolongam a vida em indivíduos de risco. Na clínica, compõem a classe de fármacos mais importantes usados no tratamento de dislipidemias. Os efeitos adversos incluem mialgias (raramente, lesão muscular grave) e elevação das enzimas hepáticas.
- Fibratos (p. ex., **genfibrozila**): ativam os receptores $PPAR\alpha$, aumentam a atividade da lipoproteína lipase, diminuem a produção hepática de lipoproteínas de muito baixa densidade e aumentam a depuração de LDL-C pelo fígado. Reduzem acentuadamente os triglicerídeos no sangue e aumentam discretamente o colesterol com lipoproteína de alta densidade. Os efeitos adversos incluem lesão muscular.
- Agentes que interferem com a absorção de colesterol, geralmente em associação com dieta mais estatina:
 - ezetimiba
 - alimentos enriquecidos com estanois
 - resinas ligantes de ácidos biliares (p. ex., colestiramina, colestevam).
- Ácido nicotínico de liberação modificada. Rubor é o principal efeito adverso; pode ser controlado pela ingestão de aspirina ou laropirante (um antagonista da PGD_2)
- Derivados de óleo de peixe — etil ésteres de ácidos ômega-3.

Usos clínicos dos derivados do ácido nicotínico



- Associados a estatina e dieta nas dislipidemias, especialmente quando presentes HDL baixo e triglicerídeos elevados.
- Quando está contraindicada uma estatina.

REFERÊNCIAS E LEITURA ADICIONAL

Aterosclerose e dislipidemia

- Brown, M.S., Goldstein, J.L., 1986. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. Science 232, 34–47. (Clássico dos ganhadores do Prêmio Nobel; ver Goldstein J.L., Brown M.S., 1990. Regulation of the mevalonate pathway. Nature 343: 425–430)
- Durrington, P.N., 2005. Hyperlipidaemia: diagnosis and management, third ed. Hodder Arnold, London. (Livro de muito fácil compreensão e especializado)
- Ross, R., 1999. Atherosclerosis—an inflammatory disease. N. Engl. J. Med. 340, 115–126.
- Stein, O., Stein, Y., 2005. Lipid transfer proteins (LTP) and atherosclerosis. Atherosclerosis 178, 217–230. (Revisões sobre as quatro proteínas de transferência de lipídeos — ACAT, CETP, LCAT e PLTP — e o potencial terapêutico de suas modulações)

Estatinas

- LaRosa, J.C., Grundy, S.M., Waters, D.D., et al., 2005. For the Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N. Engl. J. Med. 352, 1425–1435. (80 mg diários de atorvastatina, usados na terapia intensiva para redução de lipídeos em pacientes com doenças cardíacas, propicia-

ram benefício significativo além do obtido com 10 mg; isso ocorreu com uma maior incidência de elevados níveis de aminotransferases)

- Liao, J.K., Laufs, U., 2005. Pleiotropic effects of statins. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 45, 89–118. (“Muitos efeitos pleiotrópicos são mediados pela inibição de isoprenoides, que servem como ligações lipídicas para as moléculas de sinalização intracelular. Em particular, a inibição de pequenas proteínas de ligação ao GTP, Rho, Ras, e Rac, cuja localização na membrana e função dependem de isoprenilação, pode ter papel importante na mediação dos efeitos pleiotrópicos das estatinas”)
- Merx, M.W., Liehn, E.A., Graf, J., et al., 2005. Statin treatment after onset of sepsis in a murine model improves survival. Circulation 112, 117–124. (As estatinas oferecem potencial para o tratamento eficaz contra a sepse)
- Querfurth, H.W., LaFerla, F.M., 2010. Mechanisms of disease: Alzheimer’s disease. N. Engl. J. Med. 362, 329–344.
- Hague, W., Emberson, J., Ridker, P.M., 2001. For the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Investigators. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute events. N. Engl. J. Med. 344, 1959–1965. (As estatinas podem ser eficazes na prevenção de eventos coronarianos em indivíduos com concentrações indelectáveis de lipídeos no soro, mas com proteína C-reativa elevada, um marcador de inflamação e fator de risco para

doença coronária; ver Munford R.S., *Statins and the acute phase response*, pp. 2016–2018)

Sabbagh, M.N., Connor, D.J., Undas, A., et al., 2001. Simvastatin depresses blood clotting by activation of prothrombin, factor V, and factor XIII and by enhancing factor Va inactivation. *Circulation* 103, 2248–2253. (Os efeitos da simvastatina na coagulação sanguínea independem da redução do colesterol)

Shannon, J., Tewoderos, S., Garzotto, M., et al., 2005. Statins and prostate cancer risk: a case-control study. *Am. J. Epidemiol.* 162, 318–325. (O uso das estatinas foi associado com redução do risco de câncer de próstata – odds ratio, 0,38; intervalo de confiança de 95%, 0,21, 0,69 – especialmente dos cânceres de próstata mais agressivos)

Van Doren, M., Broihier, H.T., Moore, L.A., et al., 1998. HMG-CoA reductase guides migrating primordial germ cells. *Nature* 396, 466–469. (A expressão regulada da HMG-CoA redutase fornece um guia espacial para a migração de células germinativas primordiais)

Vasa, M., Fichtlscherer, S., Adler, K., et al., 2001. Increase in circulating endothelial progenitor cells by statin therapy in patients with stable coronary artery disease. *Circulation* 103, 2885–2890. (Pode participar do reparo após lesão isquêmica)

Outras terapias

Ácido nicotínico

Canner, P.L., Furberg, C.D., Terrin, M.L., et al., 2005. Benefits of niacin by glycemic status in patients with healed myocardial infarction (from the Coronary Drug Project). *Am. J. Cardiol.* 95, 254–257. (O Coronary Drug Project, realizado durante 1966 a 1974, foi um teste randomizado, duplo-cego e com controle de placebo em 8.341 homens com infarto do miocárdio prévio; o ácido nicotínico reduziu significativamente a mortalidade ao longo dos 6,2 anos de tratamento além de mais 9 anos de acompanhamento após o teste)

Karpe, F., Frayn, K.N., 2004. The nicotinic acid receptor – a new mechanism for an old drug. *Lancet* 363, 1892–1894. (Revisão breve sobre as recentes evidências de que o ácido nicotínico atua através de um receptor órfão acoplado à proteína G)

Taylor, A.J., Sullenberger, L.E., Lee, H.J., et al., 2004. Arterial biology for the investigation of the treatment effects of reducing cholesterol (ARBITER) 2 – A double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins. *Circulation* 110, 3512–3517. (Um estudo randomizado duplo-cego com controle de placebo sobre a administração diária de 1 g de ácido nicotínico de liberação estendida adicionado ao tratamento com estatinas em 167 pacientes com doença coronariana e baixos níveis de HDL. O desfecho primário foi a alteração na espessura da íntima-média da carótida comum após 1 ano. O ácido nicotínico reduziu a progressão da aterosclerose)

Fibratos

Gervois, P., Torra, I.P., Fruchart, J.C., et al., 2000. Regulation of lipid and lipoprotein metabolism by PPAR activators. *Clin. Chem. Lab. Med.* 38: 3–11. (Revisão)

Bloomfield Rubins, H., Davenport, J., Babikian, V., et al., 2001. Reduction in stroke with gemfibrozil in men with coronary heart disease and low HDL cholesterol. The Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT). *Circulation* 103, 2828–2833. (Evidência de que o aumento do HDL leva ao derrame)

Óleo de peixe

GISSI-Prevenzione Investigators (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico), 1999. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 354, 447–455. (11.324 pacientes sobreviventes de infarto do miocárdio foram aleatoriamente designados a suplementos de ω-3 PUFA, 1 g por dia, vitamina E, ambos, ou nenhum por 3,5 anos. O desfecho primário foi óbito, infarto do miocárdio não fatal e derrame combinado. A suplementação dietética com ω-3 PUFA levou a um benefício clínico e estatisticamente significativo. A vitamina E não demonstrou benefícios)

Leaf, A., Kang, J.X., Xiao, Y.F., et al., 2003. Clinical prevention of sudden cardiac death by n-3 polyunsaturated fatty acids and mechanism of prevention of arrhythmias by n-3 fish oils. *Circulation* 107, 2646–2652. (Revisa a ação antiarrítmica de PUFAs, incluindo os efeitos nos canais de cálcio voltagem-dependentes do tipo L)

Ezetimiba

Kastelein, J.J., Akdim, F., Stroes, E.S., et al., 2008. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N. Engl. J. Med.* 358, 1431–1443. (Em pacientes com HF, a terapia combinada com ezetimiba e simvastatina não resultou em diferença significativa na espessura da íntima-média, em comparação com a simvastatina isoladamente, apesar de reduzir o LDL e a proteína C-reativa)

Kosoglou, T., Statkevich, P., Johnson-Levonas, A.O., et al., 2005. Ezetimibe – a review of its metabolism, pharmacokinetics and drug interactions. *Clin. Pharmacokinetics* 44, 467–494.

Terapias em potencial

de Medina, P., Payrá, B.L., Bernad, J., et al., 2004. Tamoxifen is a potent inhibitor of cholesterol esterification and prevents the formation of foam cells. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 308, 1542–1548. (Modelagem molecular revela similaridade entre o tamoxifeno e o inibidor de ACAT)

Duffy, D., Rader, D.J., 2009. Update on strategies to increase HDL quantity and function. *Nature. Rev. Cardiol.* 6, 455–463.

Kharbanda, R.K., Wallace, S., Walton, B., et al., 2005. Systemic acyl-CoA: cholesterol acyltransferase inhibition reduces inflammation and improves vascular function in hypercholesterolemia. *Circulation* 111, 804–807. (A inibição sistêmica de ACAT reduziu os níveis de fator de necrose tumoral-α em indivíduos hipercolesterolêmicos e melhorou a função endotelial em vasos de resistência, com efeitos discretos sobre o colesterol circulante)

Wierzbicki A.S., 2004. Lipid lowering therapies in development. *Expert Opin. Investig. Drugs* 13, 1405–1408.

Hemostasia e trombose

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Este capítulo resume as principais características da coagulação sanguínea, da função plaquetária e da fibrinólise. Esses processos fazem parte da hemostasia e da trombose e constituem as bases para a compreensão das doenças hemorrágicas (p. ex., hemofilia) e trombóticas, tanto arteriais (p. ex., acidente vascular cerebral trombótico, infarto do miocárdio) como venosas (p. ex., trombose venosa profunda). Estudam-se os fármacos que atuam na cascata da coagulação, nas plaquetas e na fibrinólise. Em razão da prevalência de doença trombótica, damos ênfase a anticoagulantes, fármacos antiplaquetários e fibrinolíticos, que são especialmente importantes na clínica.

INTRODUÇÃO

Hemostasia é a interrupção do sangramento de vasos sanguíneos lesados e é essencial à vida. Um ferimento causa vasoconstrição acompanhada de:

- adesão e ativação de plaquetas
- formação de fibrina.

A ativação de plaquetas leva à formação de um tampão hemostático, que interrompe o sangramento e, em seguida, é reforçado pela fibrina. A importância relativa de cada processo depende do tipo de vaso (arterial, venoso ou capilar) que foi lesado.

Trombose é a formação patológica de um tampão “hemostático” dentro da vasculatura na ausência de sangramento (“hemostasia no local errado”). Há cerca de um século, Rudolph Virchow definiu três fatores predisponentes — a “triade de Virchow”: *lesão da parede vascular* — por exemplo, quando uma placa aterosclerótica se rompe ou sofre erosão; *alteração do fluxo arterial* — por exemplo, na aurícula atrial esquerda durante a fibrilação atrial, ou nas veias dos membros inferiores ao sentar erradamente após uma longa caminhada; e *coagulabilidade anormal* do sangue — como ocorre, por exemplo, nos últimos estágios da gravidez ou durante o tratamento com alguns anticoncepcionais orais (Cap. 34). O aumento da coagulabilidade pode ser hereditário e, nesses casos, é denominado *trombofilia*. Um *trombo*, que se forma *in vivo*, deve ser diferenciado de um *coágulo*, que se forma no sangue estático *in vitro*. Os coágulos são amorfos e consistem em uma trama difusa de fibrina na qual os eritrócitos e leucócitos são aprisionados indiscriminadamente. Por outro lado, trombos venosos e arteriais possuem características distintas.

Um *trombo arterial* (Fig. 24.1) é composto pelo assim chamado trombo branco, que consiste, principalmente, em plaquetas numa trama de fibrina. Geralmente ele está associado à aterosclerose e pode interromper o fluxo sanguíneo, causando isquemia ou morte (infarto) do tecido a distância. O trombo venoso é composto de um “trombo vermelho” e consiste em uma cabeça branca pequena e uma cauda longa vermelha, de consistência semelhante à gelatina, com composição parecida à do coágulo sanguíneo, que se projeta ao longo do fluxo. O trombo pode soltar-se do local que está aderido e flutuar pela circulação formando um êmbolo; os

êmbolos venosos geralmente se alojam nos pulmões, enquanto os trombos provenientes do lado esquerdo do coração ou da artéria carótida geralmente se alojam em uma artéria, no cérebro ou em outros órgãos, causando morte, acidente vascular ou outra grave consequência.

O tratamento farmacológico para promover a hemostasia (p. ex., fármacos antifibrinolíticos e hemostáticos; ver adiante) é indicado quando houver um defeito no processo essencial (p. ex., fatores de coagulação na hemofilia ou após terapia anticoagulante excessiva), ou quando se tornar difícil controlar a hemorragia após cirurgia ou na menorragia. O tratamento farmacológico para tratar ou prevenir a trombose ou o tromboembolismo é usado com frequência, pois tais doenças são comuns e, também, graves. Os fármacos afetam a hemostasia e a trombose de três formas distintas, ao influenciar:

1. coagulação sanguínea (formação de fibrina)
2. função plaquetária
3. remoção da fibrina (fibrinólise).

COAGULAÇÃO SANGUÍNEA

CASCATA DA COAGULAÇÃO

A coagulação sanguínea é a conversão de sangue líquido em um gel ou coágulo. O evento principal é a conversão de *fibrinogênio* solúvel em fibras insolúveis de *fibrina* por ação da *trombina*, o último passo de uma complexa cascata enzimática. Os componentes (chamados fatores) estão presentes no sangue como precursores inativos (zimogênios) de enzimas proteolíticas e cofatores. Estes são ativados por proteólise, sendo as formas ativas designadas pelo sufixo “a”. Os fatores XIIa, XIa, Xa, IXa e trombina (IIa) são todos serina-proteases. A ativação de pequenas quantidades de cada fator catalisa a formação de quantidades maiores do fator seguinte, que catalisa a formação de quantidades ainda maiores do próximo, e assim sucessivamente; por conseguinte, a cascata funciona como um mecanismo de amplificação.¹ Como é de se esperar, esta cascata enzimática em aceleração precisa ser controlada por inibidores, caso contrário todo o sangue no corpo se solidificaria dentro de minutos após o início do processo hemostático. Um dos fatores mais importantes é a *antitrombina III*, que neutraliza todas as serina-proteases da cascata. O endotélio vascular também limita a extensão do trombo ativamente (ver adiante).

Duas vias principais de formação de fibrina foram descritas tradicionalmente (chamadas de “intrínseca” — porque todos os componentes estão presentes no sangue — e a outra de “extrínseca” — porque alguns componentes vêm de fora do sangue). A via intrínseca ou via “de contato” é ativada quando o sangue extravasado entra em contato com uma superfície artificial como o vidro, mas fisiologicamente o sistema funciona como uma única *via in vivo* (Fig. 24.2). O dano no tecido expõe o sangue ao fator tecidual, iniciando o processo e levando à produção de uma pequena quantidade de trombina. Esta atua através de inúmeros mecanismos de retroalimentação positiva (sobre Va, VIIIa e plaquetas) que

¹A coagulação de 100 ml de sangue requer 0,2 mg de fator VIII, 2 mg de fator X, 15 mg de protrombina e 250 mg de fibrinogênio.

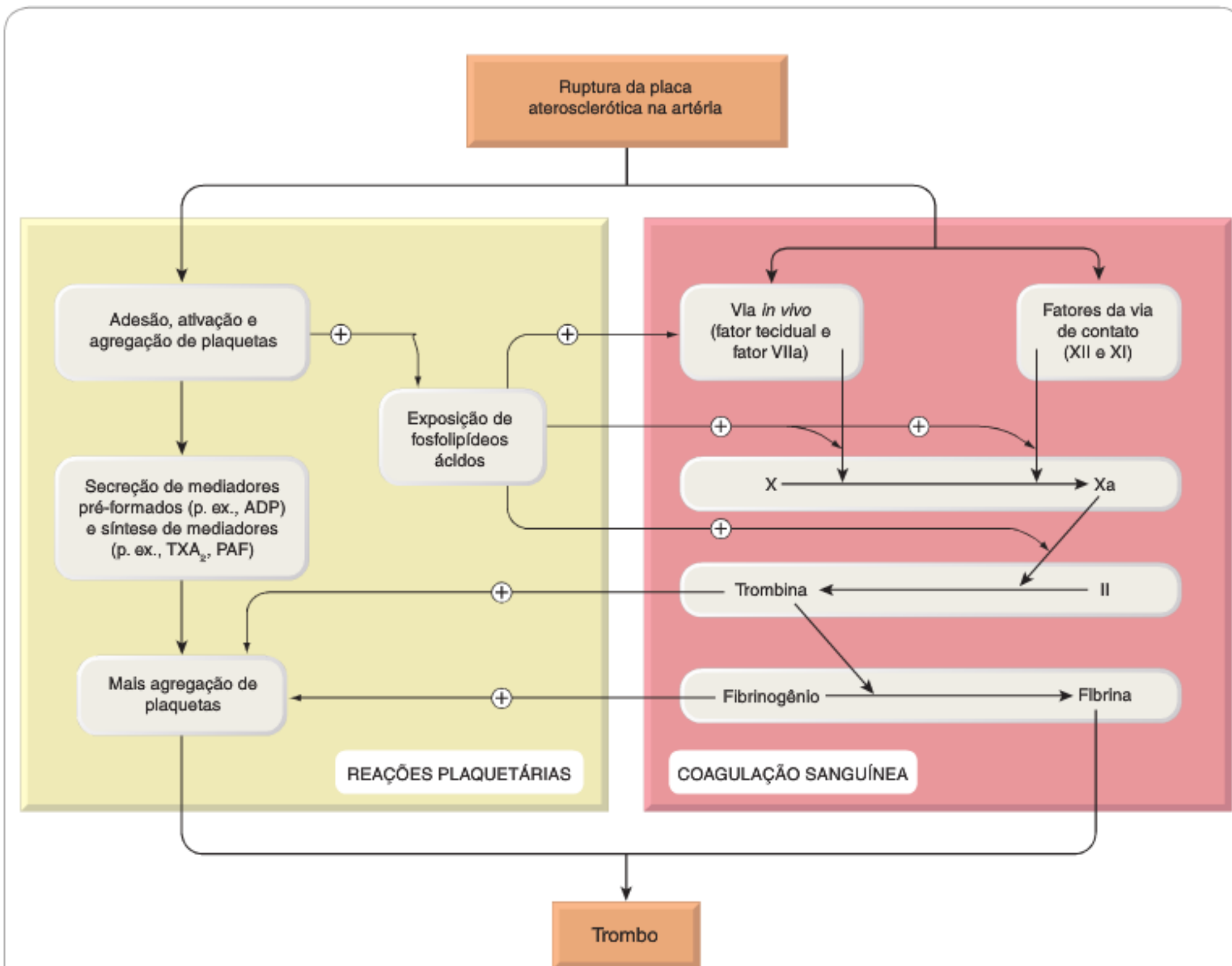


Fig. 24.1 Principais eventos na formação do trombo arterial. A exposição de fosfolípidos ácidos durante a ativação de plaquetas fornece uma superfície sobre a qual os fatores IXa e VIIa interagem com o fator X; o fator Xa, então, interage com o fator II, conforme ilustrado em mais detalhes na Figura 24.4. A ativação do fator XII também inicia a via fibrinolítica, que é mostrada na Figura 24.10. (Uma série similar de eventos ocorre quando há lesão vascular, levando à hemostasia.) PAF, fator ativador de plaquetas; TXA₂, tromboxano A₂.

amplificam e propagam o processo com a produção de mais trombina.

▼ A via *in vivo* é iniciada pelo “fator tecidual”. Este é o receptor celular para o fator VII, que, na presença de Ca²⁺, sofre uma transição de sítio ativo. Isso resulta na ativação autocatalítica rápida de fator VII em VIIa. O complexo fator tecidual-VIIa ativa o fator IX e o fator X. Fosfolípidos ácidos funcionam como *catalisadores de superfície*. Eles se tornam disponíveis durante a ativação de plaquetas, que expõe fosfolípidos ácidos (especialmente a fosfatidilserina), e estes ativam vários fatores de coagulação, justapondo-os intimamente na forma de complexos funcionais. As plaquetas também contribuem através da secreção de fatores de coagulação, como o fator Va e o fibrinogênio. A coagulação é sustentada pela geração de mais fator Xa pelo complexo IXa-VIIIa-Ca²⁺-fosfolípido. Isso é necessário porque o complexo fator tecidual-VIIa é rapidamente inativado no plasma pelo inibidor da via do fator tecidual e pela antitrombina III. O fator Xa, em presença de Ca²⁺, fosfolípido e fator Va, ativa a protrombina em trombina, a principal enzima da cascata. A via de *contato* (intrínseca) começa quando o fator XII (fator de Hageman) se adere a uma superfície de carga negativa e converge com a via *in vivo* no estágio da ativação do fator X (Fig. 24.2). A parte proximal dessa via não é crucial para a coagulação

in vivo.² As duas vias não estão inteiramente separadas mesmo antes de convergirem, e várias alças de retroalimentação positiva promovem a coagulação.

O PAPEL DA TROMBINA

A trombina (fator IIa) cliva o fibrinogênio, produzindo fragmentos que se polimerizam para formar fibrina. Ela também ativa o fator XIII, uma *fibrinoligase* que fortalece as ligações fibrina-fibrina, de modo a estabilizar o coágulo. Além da coagulação, a trombina também promove agregação de plaquetas, estimula a proliferação celular e modula a contração de músculo liso. Paradoxalmente, pode inibir, assim como promover, a coagulação (ver adiante). Os efeitos da trombina sobre as plaquetas e o músculo liso são iniciados pela interação com receptores ativados por protease (RAPs; Cap. 3) específicos, que pertencem à superfamília dos receptores acoplados à proteína G. Os RAPs iniciam respostas celulares que contribuem não apenas para a hemostasia e a trombose, mas também para a inflamação e, talvez, a angiogênese. O meca-

²O Sr. Hageman (o paciente com deficiência no fator XII, que recebeu seu nome) faleceu não devido a sangramento excessivo, mas de embolismo pulmonar: a deficiência de fator XII não leva à anomalia de sangramento.

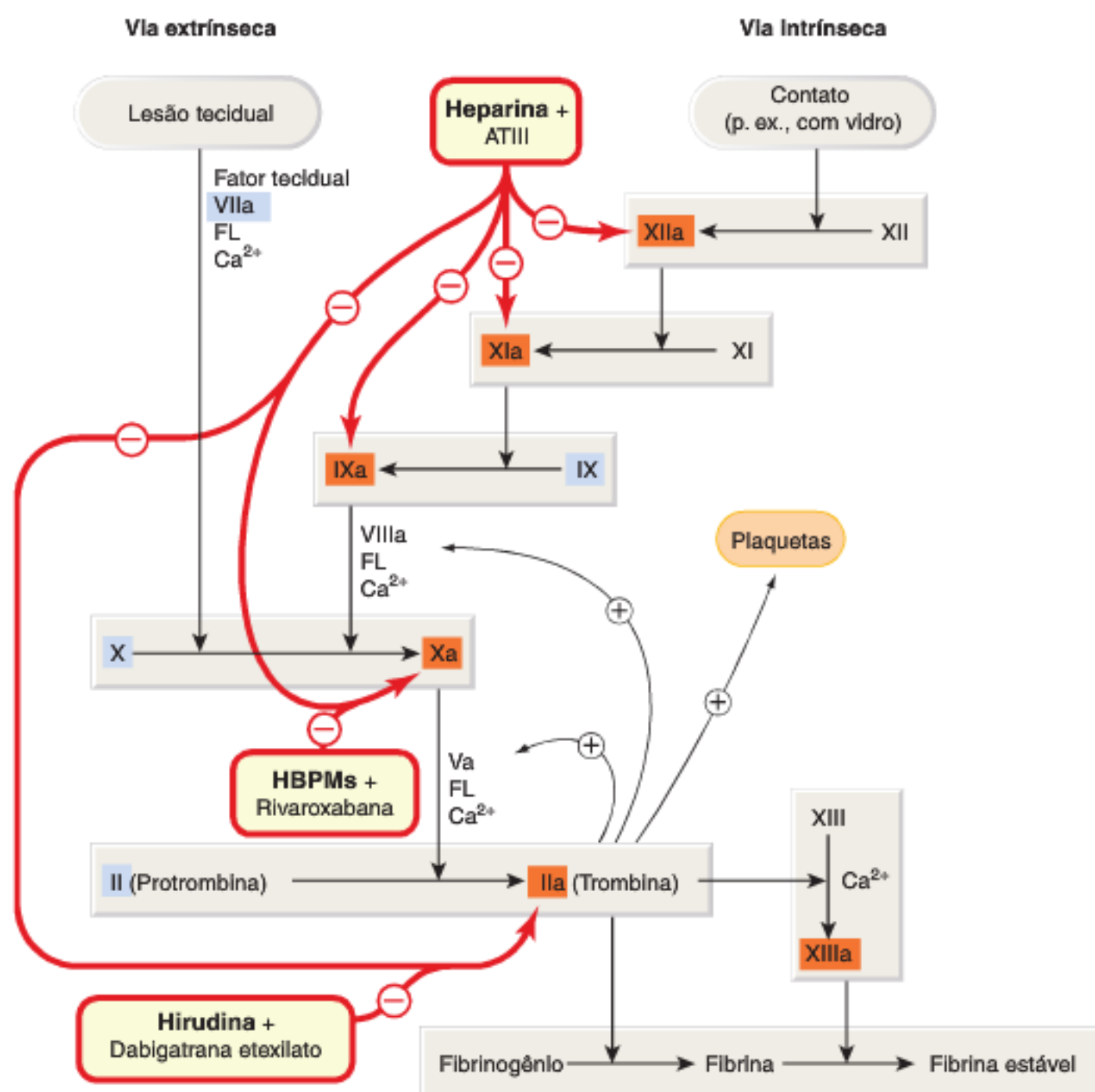


Fig. 24.2 A cascata da coagulação: sítios de ação dos fármacos anticoagulantes. Os anticoagulantes orais interferem com a γ -carboxilação pós-translacional dos fatores II, VII, IX e X (mostrados nos quadros azuis); ver Figura 24.4. As heparinas ativam a antitrombina III. ATIII, antitrombina III; HBPMs, heparinas de baixo peso molecular; FL, fosfolípido carregado negativamente fornecido pelas plaquetas ativadas.

Hemostasia e trombose

- Hemostasia é a interrupção do sangramento de vasos sanguíneos lesados e é essencial à sobrevivência. Os fenômenos principais são:
 - adesão e ativação de plaquetas
 - coagulação sanguínea (formação de fibrina).
- A trombose é uma condição patológica resultante da inadequada ativação dos mecanismos hemostáticos:
 - a trombose venosa geralmente está associada a estase sanguínea; um trombo venoso possui um pequeno componente de plaquetas e um grande componente de fibrina
 - a trombose arterial geralmente está associada a aterosclerose e o trombo possui um grande componente plaquetário.
- Uma porção do trombo pode destacar-se, viajar na forma de um êmbolo e alojar-se a distância, causando isquemia e/ou infarto.

nismo de transdução do sinal não é usual: a ativação do receptor requer proteólise pela trombina do domínio N-terminal extracelular do receptor, revelando uma nova sequência N-terminal que atua como um "agonista aprisionado" (Fig. 3.7).

ENDOTÉLIO VASCULAR NA HEMOSTASIA E NA TROMBOSE

O endotélio vascular, o continente do sangue circulante, pode mudar focalmente de uma estrutura não trombogênica para uma trombogênica em resposta a diferentes necessidades. Normalmente, ele serve como uma superfície não trombogênica em decorrência da presença de *heparan sulfato*, um glicosaminoglicano relacionado à heparina, que é, tal qual a heparina, um cofator da antitrombina III. O endotélio, portanto, desempenha um papel essencial na prevenção da ativação de plaquetas intravascular e na coagulação. Entretanto, ele também tem um papel ativo na hemostasia, por meio da síntese e do armazenamento de vários componentes hemostáticos essenciais; o fator de von Willebrand,³ o fator tecidual e o inibidor do ativador de plasminogênio (PAI, do inglês,

³O fator de von Willebrand é uma glicoproteína que está ausente em uma doença hemorrágica hereditária chamada doença de von Willebrand. Ele é sintetizado pelas células do endotélio vascular (a presença do fator de von Willebrand imunorreativo é uma característica que identifica essas células em cultura) e está presente também em plaquetas.

plasminogen activator inhibitor)-1 são particularmente importantes. O PAI-1 é secretado em resposta à *angiotensina IV*, cujos receptores se encontram nas células endoteliais, como um elo de ligação entre o sistema renina-angiotensina (Cap. 22) e a trombose. Esses fatores pró-trombóticos estão envolvidos, respectivamente, na adesão de plaquetas e na coagulação e estabilização do coágulo. Entretanto, o endotélio também está implicado na limitação do trombo. Neste contexto, ele produz prostaglandina (PG) I_2 (prostaciclina; Cap. 17) e óxido nítrico (NO; Cap. 20); converte o agonista plaquetário ADP em adenosina, que inibe a função plaquetária (Cap. 16); sintetiza o *ativador de plasminogênio tecidual* (tPA; ver adiante) e expressa a *trombomodulina*, um receptor para a trombina. Após a combinação com a trombomodulina, a trombina ativa a *proteína C*, um anticoagulante dependente de vitamina K. A proteína C ativada, auxiliada por seu cofator, a proteína S, inativa os fatores Va e VIIa. Esse mecanismo é considerado importante fisiologicamente, porque uma mutação de ocorrência natural do gene que codifica para o fator V (fator V de Leiden), que confere resistência à proteína C ativada, resulta na forma reconhecidamente mais comum de trombofilia hereditária. Uma forma sintética de proteína C ativada, a **alfadrotecogina (ativada)**, está aprovada para o tratamento de choque séptico grave com falência múltipla de órgãos (Cap. 22).

Endotoxinas e citocinas, inclusive o fator de necrose tumoral, alteram o equilíbrio das funções endoteliais pró-trombóticas e antitrombóticas em direção à trombose pela perda de heparan (ver anteriormente) e expressão de fator tecidual, além de comprometer a função do NO. Se outros mecanismos limitadores da coagulação também estiverem faltantes ou exauridos, pode resultar uma coagulação intravascular disseminada. Essa é uma complicação grave da sepse e de certas neoplasias, e o tratamento principal é a correção da doença de base.

Coagulação sanguínea (formação de fibrina)



O sistema da coagulação consiste em uma cascata de enzimas proteolíticas e cofatores.

- Precursores inativos são ativados em série, cada um originando mais quantidade do fator seguinte.
- A última enzima, a trombina, derivada da protrombina (II), converte o fibrinogênio solúvel (I) em uma trama de fibrina insolúvel na qual as células sanguíneas são aprisionadas, formando o coágulo.
- Existem duas vias na cascata:
 - a via *in vivo* (extrínseca)
 - a via de contato (intrínseca).
- Ambas as vias resultam na ativação do fator X para Xa, o qual então converte a protrombina em trombina.
- Íons cálcio e fosfolípídeos (FLs) carregados negativamente (FL) são essenciais para três etapas, que são as ações do:
 - fator IXa sobre o X
 - fator VIIa sobre o X
 - fator Xa sobre o II.
- O FL é fornecido pelas plaquetas ativadas que aderem à parede do vaso lesado.
- Alguns fatores promovem coagulação por meio da ligação a FLs e a um fator serina-protease; por exemplo, o fator Va na ativação do II pelo Xa, ou o fator VIIIa na ativação do X pelo IXa.
- A coagulação sanguínea é controlada por:
 - inibidores enzimáticos (p. ex., antitrombina III)
 - fibrinólise.

FÁRMACOS QUE ATUAM NA CASCATA DA COAGULAÇÃO

São os fármacos utilizados para modificar a cascata, seja quando existe defeito na coagulação ou quando há coagulação indesejada.

DEFEITOS DA COAGULAÇÃO

As deficiências geneticamente determinadas de fatores de coagulação não são comuns. Temos como exemplo a hemofilia clássica, causada pela ausência do fator VIII, e uma forma ainda mais rara de hemofilia (hemofilia B ou doença de Christmas) causada pela ausência do fator IX (também chamado fator de Christmas). Os fatores ausentes podem ser administrados através de plasma fresco ou preparações de concentrados de fator VIII ou fator IX.

Os defeitos adquiridos da coagulação são mais comuns do que os hereditários. As causas compreendem doença hepática, deficiência de vitamina K (universal em recém-nascidos) e excesso de terapia anticoagulante oral, cada qual podendo necessitar de tratamento com vitamina K.

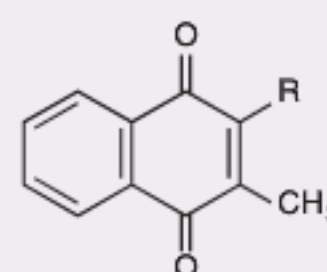
VITAMINA K

A vitamina K (de *Koagulation*, em alemão) é uma vitamina lipossolúvel (Fig. 24.3) que ocorre naturalmente em vegetais (vitamina K_1) e como uma série de menaquinonas bacterianas (vitamina K_2) formadas no intestino (ver revisão em Shearer & Newman, 2008). Ela é essencial para a formação dos fatores de coagulação II, VII, IX e X. Estes são glicoproteínas com diversos resíduos de ácido γ -carboxiglutâmico (Gla). A interação dos fatores Xa e protrombina (fator II) com o Ca^{2+} e os fosfolípídeos é mostrada na Figura 24.4. A γ -carboxilação ocorre após a síntese da cadeia de aminoácido, e a enzima carboxilase requer menos vitamina K como cofator (Fig. 24.5). A ligação não ocorre na ausência de γ -carboxilação. Considerações semelhantes aplicam-se à ativação proteolítica do fator X pelo IXa e pelo VIIa (Fig. 24.2).

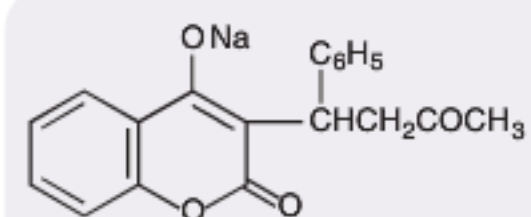
Existem algumas outras proteínas Gla dependentes de vitamina K, inclusive as proteínas C e S (ver anteriormente) e a osteocalcina no osso: o efeito da vitamina na osteoporose ainda está em investigação.

Administração e aspectos farmacocinéticos

A vitamina K_1 natural (**fitomenadiona**) pode ser administrada por via oral ou parenteral. Se administrada por via oral, ela requer sais biliares para ser absorvida, e isso ocorre através de um processo saturável dependente de energia na porção proximal do intestino delgado. Também está disponível uma preparação sintética, o **fosfato sódico de menadiol**, que é hidrossolúvel e não requer sais biliares para ser



Vitamina K
(vitamina natural)



Varfarina
(antagonista da vitamina K)

Fig. 24.3 Vitamina K e varfarina. A varfarina, um antagonista da vitamina K, é um anticoagulante oral. Ela compete com a vitamina K (observe a semelhança das suas estruturas) pela enzima redutase (VKORC1) que ativa a vitamina K e é o alvo de sua ação (Fig. 24.5).

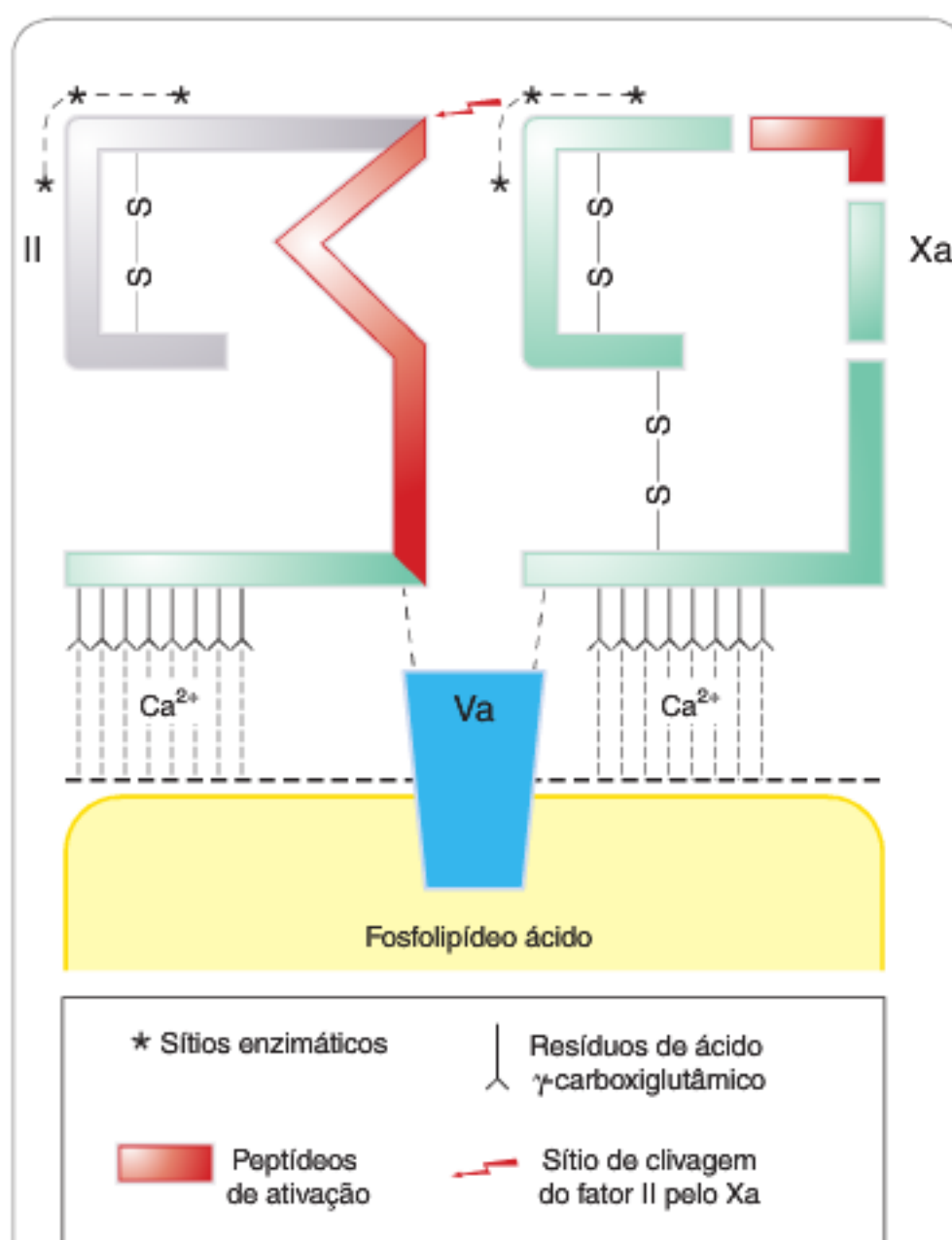


Fig. 24.4 Ativação da protrombina (fator II) pelo fator Xa. O complexo do fator Va com uma superfície de fosfolípidos carregados negativamente (fornecida pelas plaquetas agregadas) forma um sítio de ligação para o fator Xa e a protrombina (II), que têm cadeias peptídicas (mostradas esquematicamente) semelhantes entre si. As plaquetas servem, assim, como um foco de localização para o processo. Os íons cálcio são essenciais para a ligação. O fator Xa ativa a protrombina, liberando a trombina (mostrada em cinza). (Modificado de Jackson C M 1978 Br J Haematol 39:1.)

absorvido. Este composto sintético demora mais para agir do que a fitomenadiona. O estoque de vitamina K no organismo é muito pequeno. Ela é metabolizada a substâncias mais polares, que são eliminadas na urina e na bile.

Os usos clínicos da vitamina K estão resumidos no quadro clínico.

TROMBOSE

A doença trombótica e tromboembólica é comum e tem consequências graves, como infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, trombose venosa profunda e embolia pulmonar. Os principais fármacos utilizados para os trombos "brancos" ricos em plaquetas são os fármacos antiplaquetários e os fibrinolíticos, que são comentados adiante. Os principais fármacos usados para prevenir ou tratar o trombo "vermelho" são:

- anticoagulantes injetáveis (**heparina** e novos inibidores de trombina)
- anticoagulantes orais (**varfarina** e compostos correlatos; inibidores da trombina ativos por via oral).

As heparinas e os inibidores diretos da trombina têm ação imediata, enquanto a varfarina e outros antagonistas da vitamina K levam vários dias para exercer seu efeito. Consequentemente, se for usada varfarina para tratamento de pacientes com trombose venosa, administra-se também um agente que atue imediatamente até que o efeito da varfarina se estabeleça.

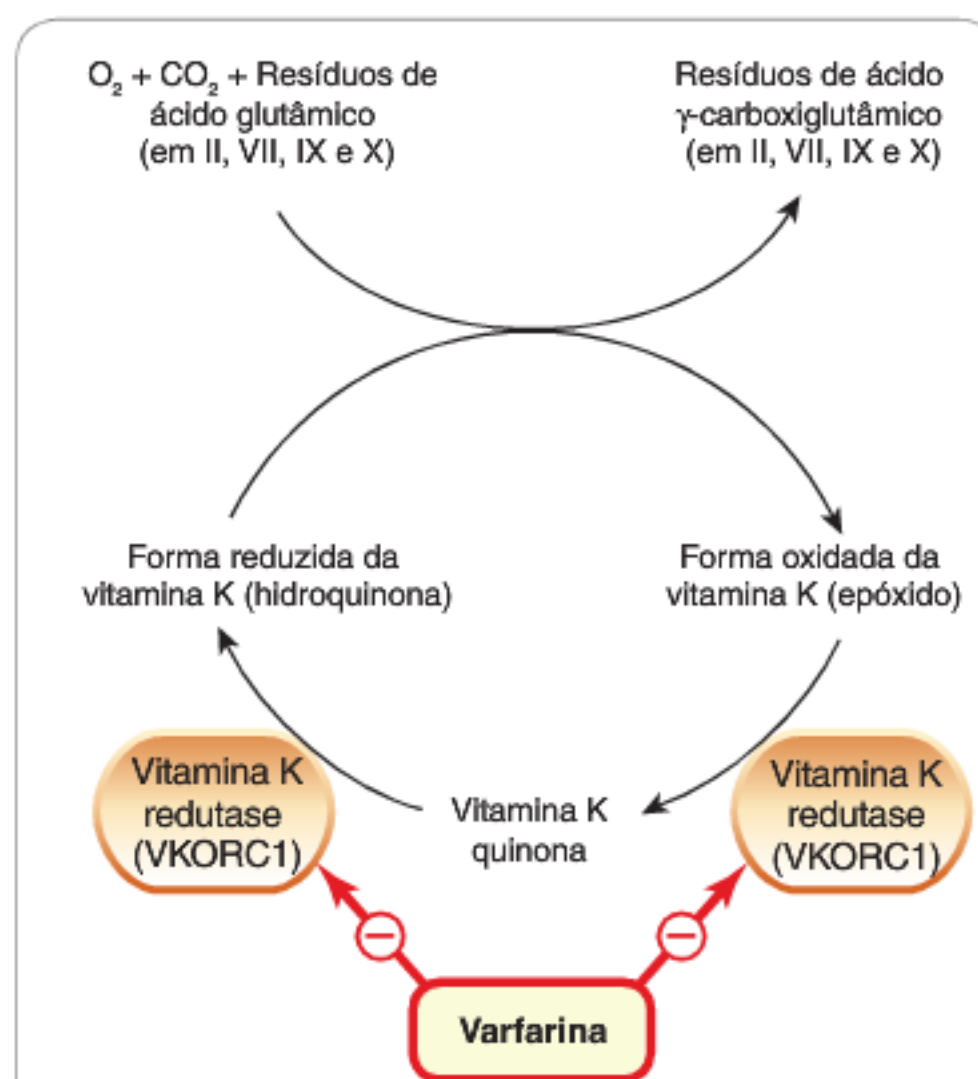


Fig. 24.5 Mecanismo da vitamina K e da varfarina.

Após a síntese das cadeias peptídicas dos fatores de coagulação II, VII, IX e X, a vitamina K reduzida (a hidroquinona) atua como um cofator na conversão de ácido glutâmico em ácido γ-carboxiglutâmico. Durante essa reação, a forma reduzida da vitamina K é convertida em epóxido que, por sua vez, é reduzido para quinona e, então, para hidroquinona.

Usos clínicos da vitamina K

- Tratamento e/ou prevenção de sangramento:
 - por tratamento excessivo com anticoagulante oral (p. ex., pela **varfarina**)
 - em bebês: para prevenir a *doença hemorrágica do recém-nascido*.
- Para deficiências de vitamina K em adultos:
 - *espru*, *doença celíaca*, *esteatorreia*
 - ausência de bile (p. ex., na *icterícia obstrutiva*).

HEPARINA (INCLUINDO AS HEPARINAS DE BAIXO PESO MOLECULAR)

A heparina foi descoberta em 1916 por um estudante do segundo ano de medicina do Johns Hopkins Hospital. Ele procurava extrair substâncias tromboplasticas (*i. e.*, coagulantes) de vários tecidos durante um projeto de férias, mas, em vez disso, encontrou uma potente atividade anticoagulante.⁴ Essa substância foi denominada heparina, porque foi extraída inicialmente do fígado.

A heparina não é uma substância única, mas sim uma família de glicosaminoglicanos sulfatados (mucopolissacarídeos). Ela está presente, junto com a histamina, nos grânulos dos mastócitos. As preparações comerciais são extraídas de pulmão bovino ou intestino suíno e, como as preparações apresentam diferentes potências, são analisadas biologicamente contra um padrão internacional comum: assim, as

⁴Esta sorte também favoreceu Vane e seus colegas de trabalho na descoberta (PGI₂) (Cap. 17), quando procuravam um tipo de atividade biológica e encontraram outra. Os ensaios químicos mais específicos (Cap. 7), apesar de toda sua importância, não prescindem desse tipo de descoberta inesperada.

doses são especificadas em unidades de atividade, e não em unidades de massa.

Fragmentos de heparina (p. ex., **enoxaparina**, **dalteparina**) ou um pentassacarídeo sintético (**fondaparinux**), denominados heparinas de baixo peso molecular (HBPMs), são cada vez mais usados no lugar da heparina não fracionada, que é reservada para situações especiais, como pacientes com insuficiência renal para os quais as HBPMs estão contraindicadas (ver a seguir).

Mecanismo de ação

A heparina inibe a coagulação, tanto *in vivo* como *in vitro*, por meio da ativação da antitrombina III (ver anteriormente). A antitrombina III inibe a trombina e outras serina-proteases por ligação ao sítio ativo de serina. A heparina modifica esta interação ligando-se à antitrombina III, por uma sequência pentassacarídica peculiar, alterando sua conformação e aumentando sua afinidade por serina-proteases.

A trombina é consideravelmente mais sensível ao efeito inibitório do complexo heparina-antitrombina III do que o fator Xa. Para inibir a trombina, é necessário que a heparina se ligue tanto à enzima como à antitrombina III; para inibir o fator Xa, é necessário apenas que a heparina se ligue à antitrombina III (Fig. 24.6). A deficiência de antitrombina III é muito rara, mas pode causar trombofilia e resistência ao tratamento com heparina.

As HBPMs potencializam a ação da antitrombina III sobre o fator Xa, mas não sua ação sobre a trombina, porque as moléculas são pequenas demais para se ligarem à enzima e ao inibidor simultaneamente, o que é essencial para a inibição da trombina, mas não para inibição do fator Xa (Fig. 24.6)

Administração e aspectos farmacocinéticos

Em virtude de sua carga e alto peso molecular, a heparina não é absorvida no intestino, sendo administrada, portanto, por via intravenosa ou subcutânea (injeções intramusculares causariam hematomas).

▼ Após a injeção intravenosa de uma dose em bolo, ocorre uma fase de eliminação rápida seguida de desaparecimento mais gradual, causado tanto por processos saturáveis (envolvendo a ligação a sítios nas células endoteliais e em macrófagos) quanto por processos não saturáveis mais lentos, como por excreção renal. Como resultado, assim que a dose excede a concentração de saturação, uma proporção maior é submetida a esses processos mais lentos e a meia-vida aparente aumenta com o aumento da dose (cinética de saturação; Cap. 10).

A heparina age imediatamente após a administração intravenosa, mas seu início de ação demora até 60 minutos quando é administrada por via subcutânea. A meia-vida de eliminação é de aproximadamente 40-90 minutos. Em situações de urgência, portanto, é comum iniciar-se o tratamento com uma dose intravenosa em bolo, seguida de infusão a velocidade constante. Mede-se o *tempo de tromboplastina parcial ativada* (TTPA), ou outro teste de coagulação *in vitro*, e a dose de heparina é então ajustada para atingir um valor dentro de uma faixa alvo (p. ex., 1,5-2,5 vezes o controle).

As heparinas de baixo peso molecular são administradas via subcutânea. Elas têm uma meia-vida de eliminação mais longa do que a heparina não fracionada e isso independe da dose (cinética de primeira ordem), logo os efeitos são mais previsíveis e o intervalo entre as doses, maior (uma a duas vezes ao dia). As HBPMs não prolongam o TTPA. Diferentemente da heparina não fracionada, o efeito de uma dose padrão é suficientemente previsível, de modo que não é necessário monitoramento de rotina. Elas são eliminadas principalmente por via renal e é preferível usar a heparina não fracionada na insuficiência renal, mas com esta exceção as HBPMs são pelo menos tão seguras e eficazes quanto a heparina não fracionada e são mais fáceis de usar, já que os pacientes podem ser orientados sobre como aplicá-las em casa e geralmente não há necessidade de exames de sangue e ajustes de dose.

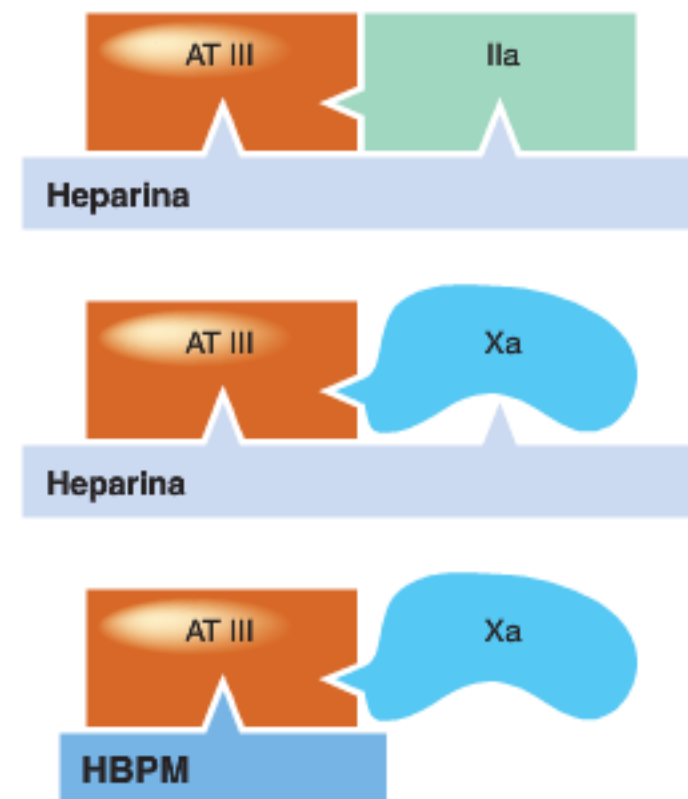


Fig. 24.6 Ação das heparinas. O esquema mostra as interações das heparinas, antitrombina III (AT III) e fatores da coagulação. Para aumentar a inativação da trombina (IIa) pela AT III, a heparina precisa interagir com ambas as substâncias (no alto), mas para acelerar seu efeito sobre o fator Xa, ela precisa interagir apenas com a AT III (no centro). As heparinas de baixo peso molecular (HBPM) aumentam a ação da AT III sobre o fator Xa (embaixo), mas não conseguem aumentar a ação da AT III sobre a trombina, porque não conseguem ligar-se a ambas simultaneamente. (Modificado de Hirsh J, Levine M 1992 Blood 79:1-17.)

Efeitos adversos

Hemorragia. O principal efeito indesejado é a hemorragia, que é tratada interrompendo-se o tratamento e, se necessário, administrando-se **sulfato de protamina**. Este antagonista da heparina é uma proteína fortemente básica que forma um complexo inativo com a heparina; é administrado por via intravenosa. A dose é estimada da dose de heparina administrada recentemente, e é importante não dar em excesso, uma vez que o próprio fármaco também pode causar sangramento. Se necessário, pode-se realizar teste de neutralização *in vitro* com uma amostra de sangue do paciente para fornecer a indicação mais precisa da dose necessária.

Trombose. Este é um efeito adverso incomum, porém grave, da heparina e, tal como acontece com a necrose pela varfarina (ver adiante), pode ser erroneamente atribuído à história natural da doença para qual a heparina foi administrada.

▼ Paradoxalmente, ela se associa à *trombocitopenia induzida pela heparina* (TIH). A diminuição transitória precoce da contagem de plaquetas não é incomum após o início do tratamento com heparina e não é clinicamente importante. Já uma trombocitopenia que ocorre 2 a 14 dias após o início do tratamento é incomum, é denominada TIH tipo II. Esta é causada por anticorpos IgM ou IgG contra complexos de heparina e fator plaquetário 4. Os imunocomplexos circulantes ligam-se a receptores Fc (Cap. 6) em plaquetas circulantes, ativando-as e liberando ainda mais fator plaquetário 4, causando trombocitopenia. O anticorpo também se liga ao fator plaquetário 4 complexado com glicaminoglicanos na superfície de células endoteliais, levando a lesão imunológica da parede vascular, trombose e coagulação intravascular disseminada. As HBPMs têm uma tendência menor para ativar as plaquetas a liberarem fator plaquetário 4 do que a heparina não fracionada e se ligam menos avidamente ao fator plaquetário 4. As HBPMs têm risco menor de causar trombocitopenia e trombose do que a heparina não fracionada por este mecanismo. A TIH é normalmente tratada ou com **danaparóide** ou um inibidor direto da trombina (ver adiante). O danaparóide é um heparinoide de baixo peso molecular que consiste em uma mistura de heparan, dermatan e condroitina sulfatados, com atividade antitrombótica bem estabelecida.

A *osteoporose* com fraturas espontâneas tem sido observada no tratamento prolongado (6 meses ou mais) com heparina (geralmente durante a gravidez, quando a varfarina está contraindicada ou é problemática — ver adiante). A explicação é desconhecida.

Hipoaldosteronismo (com consequente hipercalemia) não é comum, porém aumenta com o prolongamento do tratamento. É recomendada a avaliação da concentração plasmática de K^+ caso o tratamento deva ser mantido por mais de 7 dias.

Reações de hipersensibilidade são raras com heparina, porém mais comuns com protamina. (A sensibilidade à protamina também ocorre em pacientes tratados com protamina zinco-insulina; Cap. 30. A protamina é extraída de ovas de peixe, e a sensibilidade a ela ocorre em alguns indivíduos com alergia a peixes).

INIBIDORES DIRETOS DA TROMBINA E FÁRMACOS RELACIONADOS

As *hirudinas* são inibidores diretos da trombina derivados de anticoagulantes presentes na saliva da sanguessuga medicinal. Diferentemente das heparinas, as *hirudinas* não dependem de ativação da antitrombina. A **lepirudina**, usada clinicamente, é um polipeptídeo relacionado à *hirudina* que se liga de forma irreversível à trombina tanto no sítio ligante de fibrina como no sítio catalítico, sendo usado no caso de doença tromboembólica em pacientes com HIT tipo II. O fármaco é administrado por via intravenosa, sendo que a dose é ajustada conforme o TTPA, e pode causar sangramento ou reações de hipersensibilidade (*rash* ou febre). A **bivalirudina**, outro análogo da *hirudina*, é usada em cardiologia em pacientes selecionados que se submetem a intervenções coronarianas percutâneas. O tratamento é iniciado com um bolo intravenoso seguido de infusão durante ou até 4 horas após o procedimento. Pode causar sangramento e reações de hipersensibilidade.

Inibidores ativos por via oral. Esse campo já teve mais de um alarme falso, porém continua a esperança de que a varfarina poderá ser substituída por inibidores da trombina. A varfarina é um fármaco venerável porém inconveniente, dado ser causa comum de efeitos adversos graves (ver adiante). A **dabigatrana** é um inibidor sintético de serina-proteases; o **etexilato de dabigatrana**, um pró-fármaco com uma cauda hidrofóbica, é oralmente ativo como inibidor direto da trombina e está aprovado para prevenção de tromboembolismo venoso após cirurgia ortopédica de quadril ou joelho. Tem rápido início de ação e é administrado logo após a cirurgia e, em seguida, uma vez ao dia durante 1 mês. A **rivaroxabana**, também um inibidor sintético, é seletiva para o fator Xa e não para a trombina, porém em outros aspectos é semelhante à dabigatrana. Esses fármacos são administrados em doses padrão sem monitoramento laboratorial de seus efeitos anticoagulantes. Os efeitos adversos mais comuns para ambos os fármacos são previsíveis (sangramento, anemia); além do mais, a rivaroxabana geralmente causa náuseas. Outras indicações para ambos os fármacos estão sendo investigadas, e caso se mostrem seguros e eficazes para uma gama de indicações, poderiam transformar o tratamento clínico do grande grupo de pacientes que atualmente são mantidos com a varfarina (ver o quadro clínico sobre o uso de anticoagulantes).

▼ Várias outras estratégias estão sendo exploradas. Estas incluem diversos anticoagulantes de ocorrência natural (inibidor da via do fator tecidual, trombomodulina e proteína C) sintetizados por tecnologia recombinante. Um recurso particularmente engenhoso é o desenvolvimento de agonistas de trombina seletivos para as propriedades anticoagulantes da trombina. Uma dessas trombinas modificadas, que difere da original pela substituição de apenas um aminoácido, tem especificidade de substrato pela proteína C. Ela promove anticoagulação em macacos sem prolongar o tempo de sangramento, sugerindo que possa causar menor risco de induzir sangramento do que os anticoagulantes tradicionais (Bah *et al.*, 2009).

Usos clínicos dos anticoagulantes



A **heparina** (geralmente em forma de heparina de baixo peso molecular) é usada na no atendimento imediato. Para tratamento prolongado emprega-se **varfarina** ou um inibidor direto da trombina ou do Xa. Os anticoagulantes são utilizados na prevenção de:

- trombose venosa profunda (p. ex., perioperatoriamente)
- extensão de trombose venosa profunda estabelecida
- embolia pulmonar
- trombose e embolização em pacientes com fibrilação atrial (Cap. 21)
- trombose em próteses valvares
- coagulação em circulação extracorpórea (p. ex., durante hemodiálise)
- infarto do miocárdio em pacientes com angina instável.

ANTAGONISTAS DA VITAMINA K: VARFARINA

▼ Os anticoagulantes orais foram descobertos como resultado indireto de uma alteração na política da agricultura na América do Norte nos anos de 1920. O meliloto (planta forrageira) substituiu o milho na alimentação do gado, e uma epidemia de mortes de animais por hemorragia resultou dessa medida. Acabou-se verificando que a causa das mortes era a presença de bis-hidroxycumarina no meliloto estragado e isso levou à descoberta da varfarina (em inglês, *warfarin*, assim denominada por relação com a *Wisconsin Alumni Research Foundation*). Um de seus primeiros usos foi como raticida, mas nos últimos 50 anos ela tem sido o anticoagulante de escolha para tratamento e prevenção da doença tromboembólica.

A **varfarina** (Fig. 24.3) é o anticoagulante oral mais importante; alternativas com mecanismo de ação semelhante, como, por exemplo, a **fenindiona**, são agora utilizadas apenas nos raros pacientes que apresentam reações adversas idiossincrásicas à varfarina. A varfarina e outros antagonistas de vitamina K requerem exames hematológicos frequentes para individualização da dose, sendo, portanto, menos convenientes, além de terem uma baixa margem de segurança.

Mecanismo de ação

Os antagonistas da vitamina K atuam apenas *in vivo* e não têm efeito sobre a coagulação se adicionados ao sangue *in vitro*. Eles interferem com a γ -carboxilação pós-translacional de resíduos de ácido glutâmico nos fatores de coagulação II, VII, IX e X. Isso se dá pela inibição do componente 1 da **vitamina K epóxido redutase** (VKORC1, do inglês, *vitamin K epoxide reductase component 1*), inibindo a redução enzimática da vitamina K epóxido à sua forma hidroquinona ativa (Fig. 24.5). A inibição é competitiva (refletindo a semelhança estrutural entre a varfarina e a vitamina K; Fig. 24.3). O gene do VKORC1 é polimórfico (Cap. 11), e diferentes haplótipos apresentam diferentes afinidades pela varfarina. Embora ainda não seja de rotina, a genotipagem para determinar o haplótipo, combinada com a genotipagem de CYP2C9 (ver adiante), pode reduzir a variabilidade da resposta à varfarina em aproximadamente um terço. O efeito da varfarina leva vários dias para se desenvolver em razão do tempo necessário para ocorrer a degradação dos fatores de coagulação carboxilados pré-formados. O início de ação depende então das meias-vidas de eliminação dos fatores relevantes. O fator VII, com meia-vida de 6 horas, é afetado primeiro, e depois os fatores IX, X e II, cujas meias-vidas são de 24, 40 e 60 horas, respectivamente.

Administração e aspectos farmacocinéticos

A varfarina é absorvida rápida e completamente no intestino após administração oral. Ela tem um pequeno volume de distribuição, encontrando-se fortemente ligada à albumina

plasmática (Cap. 8). O pico de concentração no sangue ocorre dentro de 1 hora após a ingestão, mas por causa do seu mecanismo de ação, ele não coincide com o pico do efeito farmacológico, que ocorre 48 horas depois. O efeito no tempo de protrombina (TP, ver adiante) de uma dose única começa em aproximadamente 12-16 horas e dura 4-5 dias. A varfarina é metabolizada pelo CYP2C9, que é polimórfico (Cap. 11). Parcialmente em consequência disso, sua meia-vida é variável, sendo da ordem de 40 horas em muitos indivíduos.

A varfarina atravessa a placenta e não é administrada nos primeiros meses de gestação por ser teratogênica (ver adiante), nem nos últimos estágios porque pode causar hemorragia intracraniana no feto durante o parto. Ela aparece no leite durante a amamentação. Teoricamente, isso poderia ser importante, porque os recém-nascidos são naturalmente deficientes em vitamina K. Entretanto, os recém-nascidos recebem vitamina K de rotina para prevenir a doença hemorrágica, de modo que o tratamento materno com varfarina geralmente não impõe risco maior à criança amamentada no peito.

O uso terapêutico da varfarina requer um equilíbrio cuidadoso entre administrar muito pouco, deixando a coagulação sem verificação e em nível inadequado, ou demais, provocando hemorragia. O tratamento é complicado não apenas pelo efeito de cada dose ser máximo após cerca de 2 dias da sua administração, mas também porque várias condições médicas e ambientais modificam a sensibilidade à varfarina, incluindo interações com outros fármacos (Cap. 56). O efeito da varfarina é monitorado através da dosagem do TP, que é expresso como uma *relação normalizada internacional* (INR, do inglês, *international normalized ratio*).

▼ O TP é o tempo necessário para ocorrer coagulação de sangue citratado após a adição de Ca^{2+} e tromboplastina padronizada de referência; ele é expresso como uma fração (fração do TP) do TP do paciente em relação ao TP de um pool de plasmas de indivíduos saudáveis que não fazem uso de medicações. Em virtude da variabilidade das tromboplastinas, resultados diferentes são obtidos em diferentes laboratórios. Com a finalidade de padronizar as medidas internacionalmente, cada tromboplastina recebe um índice de sensibilidade internacional (ISI) e o TP do paciente é expresso como uma INR, onde $\text{INR} = (\text{fração do TP})^{\text{ISI}}$. Este tipo de procedimento de normalização choca os puristas, mas fornece resultados semelhantes quando um paciente se muda, por exemplo, de Birmingham para Baltimore, permitindo que o ajuste da dose de varfarina seja feito independentemente do laboratório. Os hematologistas pragmáticos argumentam com a analogia de que a prova de um bolo está em comê-lo!

A dose de varfarina geralmente é ajustada para alcançar uma INR de 2-4, sendo que o alvo preciso depende da situação clínica. A duração do tratamento também varia, mas para várias indicações (p. ex., prevenção de tromboembolismo na fibrilação atrial crônica) o tratamento é de longo prazo, com o desafio logístico de fornecer uma rede mundial de clínicas anticoagulantes e demandas de pacientes em termos de repetir as visitas e os testes sanguíneos.

FATORES QUE POTENCIALIZAM OS ANTICOAGULANTES ORAIS

Várias doenças e fármacos potencializam a varfarina, aumentando o risco de hemorragia.

Doença

A doença hepática interfere com a síntese dos fatores de coagulação; condições em que ocorre alta taxa metabólica, como a febre e a tireotoxicose, aumentam o efeito dos anticoagulantes pelo aumento na degradação dos fatores de coagulação.

Fármacos (ver também Cap. 9 e 36)

Muitos fármacos potencializam a varfarina.

Agentes que inibem o metabolismo hepático de fármacos. Como exemplo, temos cotrimoxazol*, ciprofloxacino, metro-

nidazol, amiodarona e muitos azóis antifúngicos. Os efeitos estereosseletivos (a varfarina é racêmica e seus isômeros são metabolizados de forma diferente uns dos outros) são descritos no Capítulo 56.

Fármacos que inibem a função plaquetária. A aspirina aumenta o risco de sangramento se administrada durante o tratamento com varfarina, apesar de que essa combinação pode ser usada com segurança com um monitoramento cuidadoso. Outros agentes anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) também aumentam o risco de sangramento, em parte pelo seu efeito na síntese de tromboxano plaquetária (Cap. 26) e, no caso de alguns AINEs, também pela inibição do metabolismo da varfarina, conforme mencionado anteriormente. Alguns antibióticos, como o moxalactam e a carbenicilina, inibem a função plaquetária.

Fármacos que deslocam a varfarina de seus sítios de ligação na albumina plasmática. Alguns AINEs e o hidrato de cloral causam aumento transitório na concentração de varfarina livre no plasma por competição com a ligação à albumina plasmática. Esse mecanismo raramente causa efeitos clínicos importantes, exceto se for acompanhado de inibição do metabolismo da varfarina, como ocorre com a fenilbutazona (Cap. 56).

Fármacos que inibem a redução da vitamina K. Tais fármacos incluem as cefalosporinas.

Fármacos que diminuem a disponibilidade de vitamina K. Antibióticos de amplo espectro e algumas sulfonamidas (Cap. 49) reduzem a flora intestinal que normalmente sintetiza vitamina K₂ (ver anteriormente); o efeito resultante é discreto, exceto se houver deficiência dietética concomitante.

FATORES QUE DIMINUEM O EFEITO DOS ANTICOAGULANTES ORAIS

Estado fisiológico/doença

A resposta à varfarina diminui em condições em que há aumento na síntese de fatores de coagulação (p. ex., gravidez). De modo semelhante, o efeito dos anticoagulantes orais se encontra diminuído no hipotireoidismo, que se associa a menor degradação dos fatores de coagulação.

Fármacos (Caps. 9 e 56)

Diversos fármacos reduzem a eficácia da varfarina, o que leva a aumento das doses usadas para atingir a INR alvo. Além disso, a dose de varfarina deve ser reduzida quando o fármaco que causa a interação for suspenso, para evitar hemorragia.

Vitamina K. Esta vitamina é um componente de algumas dietas parenterais e preparações vitamínicas.

Fármacos que induzem enzimas P450 hepáticas. A indução enzimática (p. ex., por rifampicina, carbamazepina) aumenta a velocidade de degradação da varfarina. A indução pode diminuir apenas lentamente após suspensão do fármaco indutor, dificultando o ajuste apropriado da dose de varfarina.

Fármacos que reduzem a absorção. Fármacos que ligam a varfarina no intestino, como, por exemplo, a colestiramina, reduzem sua absorção.

EFEITOS ADVERSOS DOS ANTICOAGULANTES ORAIS

Hemorragia (especialmente intestinal ou cerebral) é o principal risco. Dependendo da urgência da situação, o tratamento pode consistir em suspensão da varfarina (para problemas menores), administração de vitamina K, ou plasma fresco ou concentrados de fatores de coagulação (para sangramentos com risco de morte).

Os anticoagulantes orais são *teratogênicos*, causando desenvolvimento ósseo desordenado que se acredita estar relacionado com a ligação à proteína osteocalcina dependente de vitamina K.

Ocorre *hepatotoxicidade*, mas esta é incomum.

*Nota da Revisão Científica: Trata-se da associação de sulfametoxazol com trimetoprima. A denominação "cotrimoxazol", comum em literatura inglesa, não faz parte da LDC da Anvisa.

Fármacos que afetam a coagulação sanguínea



Fármacos pró-coagulantes: vitamina K

- A vitamina K reduzida é um cofator na γ -carboxilação pós-translacional e resíduos de ácido glutâmico (Glu) nos fatores II, VII, IX e X. Os resíduos de ácido glutâmico γ -carboxilados (Gla) são essenciais para a interação desses fatores com o Ca^{2+} e os fosfolípidos carregados negativamente.

Anticoagulantes injetáveis (p. ex., heparina, heparinas de baixo peso molecular)

- Potencializam a antitrombina III, um inibidor natural que inativa o fator Xa e a trombina.
- Atuam tanto *in vivo* como *in vitro*.
- A atividade anticoagulante decorre de uma sequência pentassacarídica peculiar com alta afinidade pela antitrombina III.
- O tratamento com heparina é monitorado pelo tempo de tromboplastina parcial ativada (TPPA) e a dose é individualizada. A heparina não fracionada (HNF) é usada em pacientes com função renal comprometida.
- As heparinas de baixo peso molecular (HBPMs) exercem o mesmo efeito sobre o fator X que a heparina, mas têm menos efeito sobre a trombina; a eficácia terapêutica é semelhante à da heparina, sendo que não é necessário monitoramento ou individualização da dose. Os pacientes podem administrá-las subcutaneamente no domicílio. São preferidas às HNFs, exceto em pacientes com função renal comprometida.

Anticoagulantes orais (p. ex., varfarina)

- Agem no componente 1 da vitamina K epóxido redutase (VKORC1) inibindo a redução da vitamina K epóxido e, por consequência, a γ -carboxilação de Glu nos fatores II, VII, IX e X.
- Atuam apenas *in vivo* e seu efeito é retardado até que os fatores de coagulação pré-formados sejam depletados.
- Muitos fatores modificam sua ação; fatores genéticos (polimorfismos de CYP2C6 e VKORC1) e interações medicamentosas são especialmente importantes.
- Há ampla variação na resposta; seu efeito é monitorado pela determinação da relação normalizada internacional (INR) e a dose varia de acordo com ela.
- Os inibidores diretos de trombina ativos por via oral (p. ex., etexilato de dabigatran) ou inibidores do fator Xa (p. ex., rivaroxabana) são cada vez mais utilizados e não necessitam de monitoramento ou individualização da dose.

A necrose de tecidos moles (p. ex., mamas ou nádegas) por trombose de vênulas ocorre logo após o início do tratamento e é atribuída à inibição da biossíntese de proteína C, cuja meia-vida de eliminação é menor do que a dos fatores de coagulação dependentes de vitamina K; isso resulta em um estado pró-coagulante logo após o início do tratamento. Esse é um efeito adverso raro, porém grave. Para evitá-lo, o tratamento com varfarina é geralmente iniciado juntamente com uma heparina, exceto em pacientes que evoluem com TIH como efeito adverso da heparina (ver anteriormente).

O uso clínico dos anticoagulantes está resumido no quadro clínico.

ADESÃO E ATIVAÇÃO DE PLAQUETAS

As plaquetas mantêm a integridade da circulação: uma contagem plaquetária baixa resulta em *púrpura trombocitopênica*.⁵

Quando as plaquetas são ativadas, elas sofrem uma sequência de reações que são essenciais para a hemostasia, importantes para a cicatrização dos vasos sanguíneos lesados e desempenham um papel na inflamação (Cap. 17). Essas reações, das quais várias são redundantes (no sentido de que se uma via de ativação estiver bloqueada, a outra está disponível) e várias outras autocatalíticas, incluem:

- *adesão* após lesão vascular (através da formação de pontes de fator de von Willebrand entre macromoléculas subendoteliais e receptores de glicoproteína [GP] Ib na superfície da plaqueta)⁶
- *alteração da forma* (de discos lisos para esferas espinhosas com pseudópodos protrusos)
- *secreção* do conteúdo dos grânulos (incluindo agonistas plaquetários, como ADP e 5-hidroxitriptamina, e fatores de coagulação e de crescimento, como o fator de crescimento derivado de plaquetas)
- *biossíntese de mediadores lábeis*, como o fator ativador de plaquetas e tromboxano (TX) A_2 (Cap. 17 e Fig. 24.7)
- *agregação*, que é promovida por vários agonistas, como o colágeno, trombina, ADP, 5-hidroxitriptamina e TXA_2 , atuando em receptores específicos na superfície plaquetária; a ativação por agonistas leva à expressão de GPIIb/IIIa, receptores que ligam fibrinogênio, o que interliga plaquetas adjacentes para formar agregados
- *exposição de fosfolípidos ácidos* na superfície plaquetária, promovendo a formação de trombina (e assim, mais ativação de plaquetas via receptores de trombina e formação de fibrina via clivagem do fibrinogênio; ver anteriormente).

Esses processos são essenciais para a hemostasia, mas podem ser iniciados inadequadamente se a parede arterial estiver doente, mais frequentemente na aterosclerose, resultando em trombose (Fig. 24.7).

FÁRMACOS ANTIPLAQUETÁRIOS

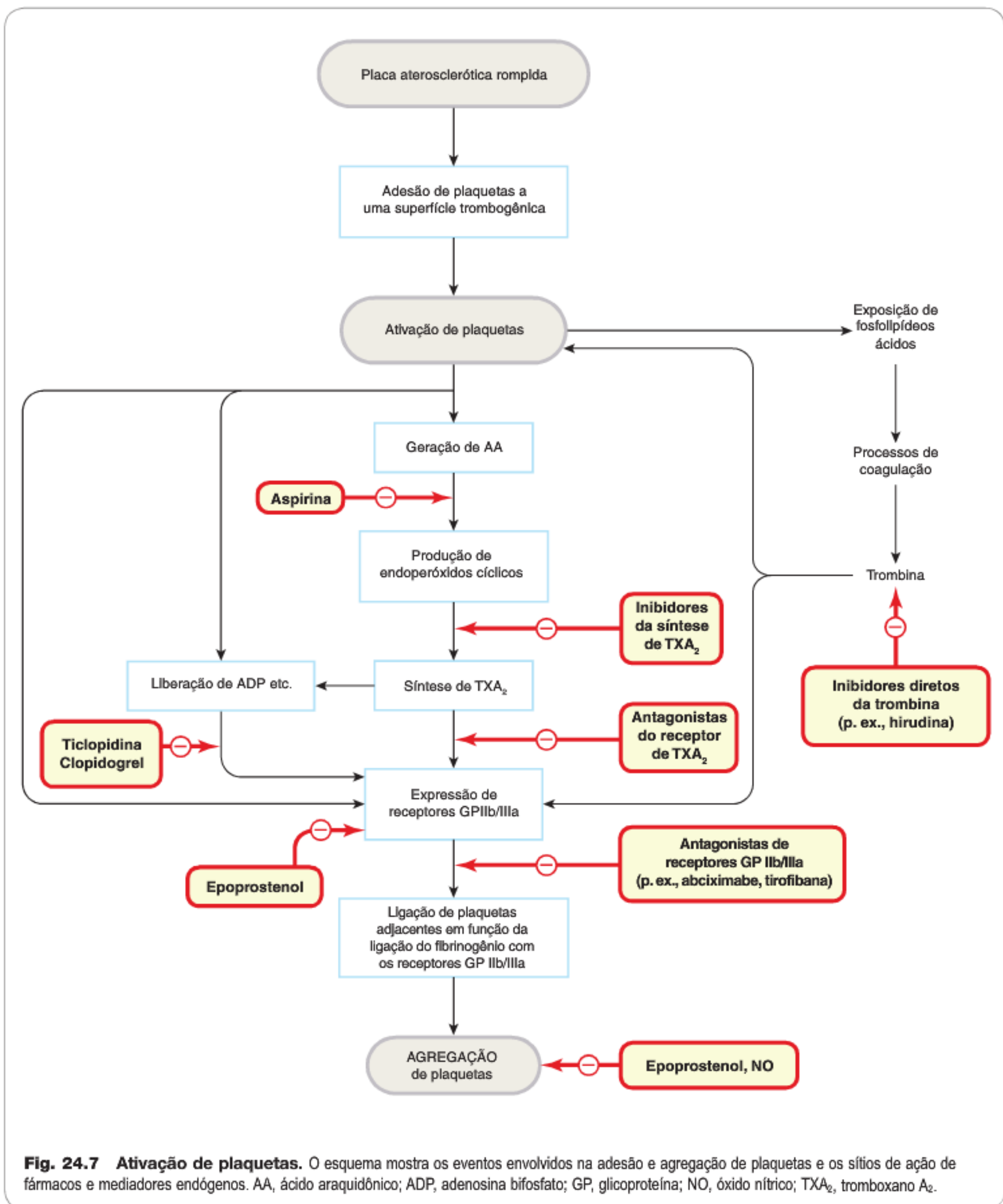
As plaquetas desempenham um papel tão crítico na doença tromboembólica que não é surpresa os fármacos antiplaquetários terem grande valor terapêutico. Os estudos clínicos com a **aspirina** alteraram radicalmente a prática clínica, e os fármacos mais recentes que inibem ADP e GPIIb/IIIa também têm se mostrado úteis terapêuticamente. Os sítios de ação dos fármacos antiplaquetários estão ilustrados na Figura 24.7.

ASPIRINA

A **aspirina** em dose baixa (Cap. 26) inibe profundamente (> 95%) a síntese de TXA_2 plaquetária por meio de acetilação irreversível de um resíduo de serina no sítio ativo da ciclo-oxigenase 1(COX-1). A administração oral é relativamente seletiva para plaquetas em virtude da eliminação pré-sistêmica (Cap. 9). Diferentemente das células nucleadas, as plaquetas não podem sintetizar proteínas, donde após a administração de aspirina, a síntese de TXA_2 não se recupera até que o conjunto de plaquetas afetadas seja repostado, em 7 a 10 dias. Estudos clínicos demonstraram a eficácia da aspirina em vários contextos clínicos (p. ex., Fig. 24.8). Os efeitos adversos da aspirina, a maioria no trato gastrointestinal, são, entretanto,

⁵Púrpura significa um *rash* cutâneo avermelhado causado por múltiplos pontos de sangramento espontâneo na pele. Quando isso é causado pela redução nas plaquetas circulantes, o sangramento pode ocorrer em outros órgãos, como no intestino e no cérebro.

⁶Várias glicoproteínas da membrana plaquetária são receptores ou sítios de ligação para proteínas de adesão como o fator de von Willebrand ou o fibrinogênio.



claramente relacionados à dose, de modo que uma dose baixa (geralmente 75 mg/dia) geralmente é a recomendada para trombopprofilaxia. A trombopprofilaxia é reservada para indivíduos com alto risco cardiovascular (p. ex., sobreviventes de infarto do miocárdio), em quem os benefícios cardiovasculares da aspirina geralmente superam o risco de sangramento gastrointestinal.

▼ A falha do tratamento pode ocorrer a despeito do uso de aspirina, e há interesse atual na possibilidade de alguns pacientes

exibirem uma síndrome de “resistência à aspirina”, apesar de seu mecanismo e possível importância permanecerem controversos (Goodman *et al.*, 2008). Outros fármacos não esteroidais que inibem a síntese de TXA₂ plaquetária em mais de 95% (p. ex., **sulfimpirazona**, para a qual existem também dados clínicos) podem apresentar efeitos antitrombóticos, porém onde a inibição da síntese de TXA₂ não atinge esse limiar existem evidências que tais fármacos são *pró-agregantes*, relacionados à inibição de COX-2, possivelmente devido à inibição da PGI₂ antiagregante.

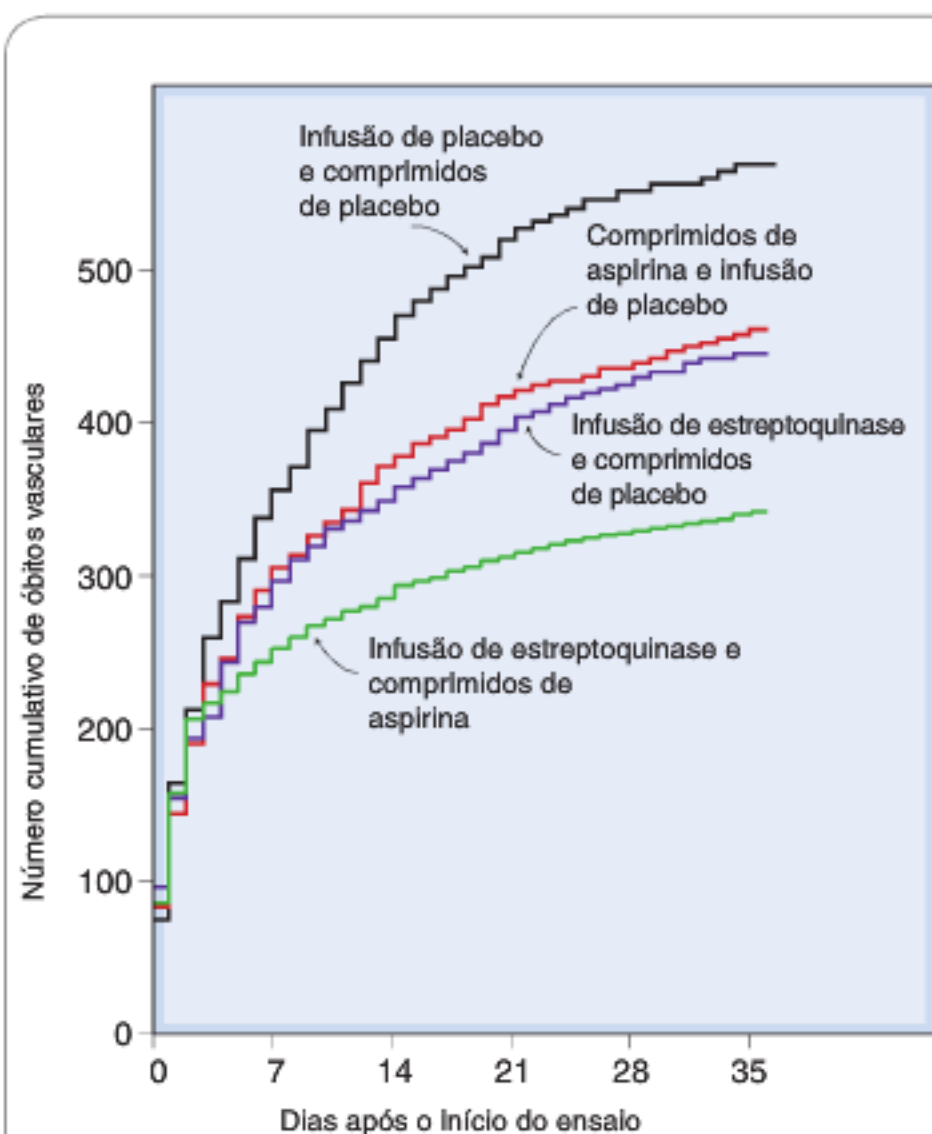


Fig. 24.8 Eficácia da aspirina e da estreptoquinase no infarto do miocárdio. As curvas mostram a mortalidade vascular cumulativa em pacientes tratados com placebo, aspirina isolada, estreptoquinase isolada ou uma combinação de aspirina-estreptoquinase. (ISIS-2 trial 1998 Lancet ii:350-360.)

Função plaquetária

- O endotélio vascular sadio impede a adesão de plaquetas.
- As plaquetas aderem a áreas doentes ou lesadas e se tornam ativadas, isto é, elas mudam de forma, expondo fosfolípidos carregados negativamente e receptores de glicoproteína (GP)IIb/IIIa, além de sintetizarem e/ou liberarem vários mediadores, como por exemplo a tromboxano A_2 e ADP, que ativam outras plaquetas, causando agregação.
- A agregação implica ligação de fibrinogênio a receptores GPIIb/IIIa em plaquetas adjacentes.
- As plaquetas ativadas constituem um foco para a formação de fibrina.
- Durante a ativação de plaquetas são liberados fatores quimiotáticos e de crescimento necessários para o reparo, mas também implicados na aterogênese.

DIPIRIDAMOL

O dipiridamol inibe a agregação plaquetária através de vários mecanismos, incluindo inibição de fosfodiesterase, bloqueio da captação de adenosina pelas hemácias (Cap. 16) e inibição da síntese de TXA_2 (Cap. 26). A eficácia clínica tem-se mostrado incerta, porém um estudo revelou que uma formulação de liberação modificada de dipiridamol reduziu o risco de acidente vascular cerebral e morte em pacientes com episódio

isquêmico cerebral transitório em cerca de 15% — semelhante ao da aspirina (25 mg duas vezes ao dia).⁷ Os efeitos benéficos da aspirina e do dipiridamol são aditivos. Os principais efeitos adversos do dipiridamol são tontura, cefaleia e distúrbios gastrintestinais; diferentemente da aspirina, ele não aumenta o risco de sangramento.

ANTAGONISTAS DO RECEPTOR DE ADENOSINA (P2Y) (TIENOPÍRIDINAS)

A **ticlopidina** foi o primeiro a ser introduzido, porém causa neutropenia e trombocitopenia e atualmente é pouco utilizado. Na atualidade, o principal agente é o **clopidogrel**; o **prasugrel** foi recém-introduzido.

Esses fármacos inibem a agregação plaquetária induzida por ADP através de inibição irreversível dos receptores $P2Y_{12}$ (Cap. 16), com os quais se ligam através de uma ponte dissulfeto.

Farmacocinética e efeitos adversos

O clopidogrel é bem absorvido quando administrado por via oral, e em situações urgentes é administrado oralmente com uma dose de ataque de 300 mg seguida por doses de manutenção de 75 mg uma vez ao dia. É um pró-fármaco e é convertido no seu metabólito sulfidril ativo pelas enzimas CYP no fígado, incluindo a CYP2C19. Os pacientes com alelos variantes de CYP2C19 (metabolizadores lentos) apresentam risco maior de insucesso terapêutico. Existe um potencial para interação com outros fármacos, como o **omeprazol** (Cap. 29), que é metabolizado pelo CYP2C19, e, por esse motivo, a bula atual não recomenda a utilização do clopidogrel juntamente com inibidores da bomba de prótons.

O clopidogrel pode causar dispepsia, *rash* ou diarreia. As graves discrasias sanguíneas causadas pela ticlopidina são muito raras com o clopidogrel.

Usos clínicos

O clopidogrel mostrou-se ligeiramente mais eficaz do que a aspirina em reduzir o desfecho de uma composição de AVC isquêmico, infarto do miocárdio ou morte vascular em um grande estudo clínico. O fármaco pode ser usado no lugar de aspirina, em pacientes com doença ateromatosa sintomática, porém, devido ao custo, geralmente é reservado para pacientes que são intolerantes à aspirina. Estudos clínicos envolvendo adição de clopidogrel à aspirina em pacientes com síndromes coronarianas agudas (Fig. 24.9) e (em um megaensaio clínico com 45.000 pacientes) em pacientes com infarto agudo do miocárdio (COMMIT Collaborative Group, 2005) demonstraram que o tratamento combinado reduz a mortalidade. O tratamento com clopidogrel para essa indicação é realizado em 4 semanas. O prasugrel é mais eficaz do que o clopidogrel em síndromes coronarianas agudas, porém mais frequentemente causa sangramentos graves (Wiviott *et al.*, 2007). O pré-tratamento com clopidogrel e aspirina seguido de tratamento em longo prazo também é eficaz em pacientes com doença cardíaca isquêmica submetidos a intervenções coronarianas percutâneas.

ANTAGONISTAS DO RECEPTOR DA GLICOPROTEÍNA IIB/IIIA

Os antagonistas do receptor GPIIb/IIIa possuem o atrativo teórico de inibir todas as vias de ativação de plaquetas (uma vez que todas convergem para ativação dos receptores GPIIb/IIIa). Um fragmento Fab de anticorpo monoclonal híbrido humano-murino direcionado contra o receptor GPIIb/IIIa,

⁷Este esquema posológico de aspirina não é convencional, sendo um pouco menor do que a dose de 75 mg/dia habitualmente utilizada na trombopprofilaxia.

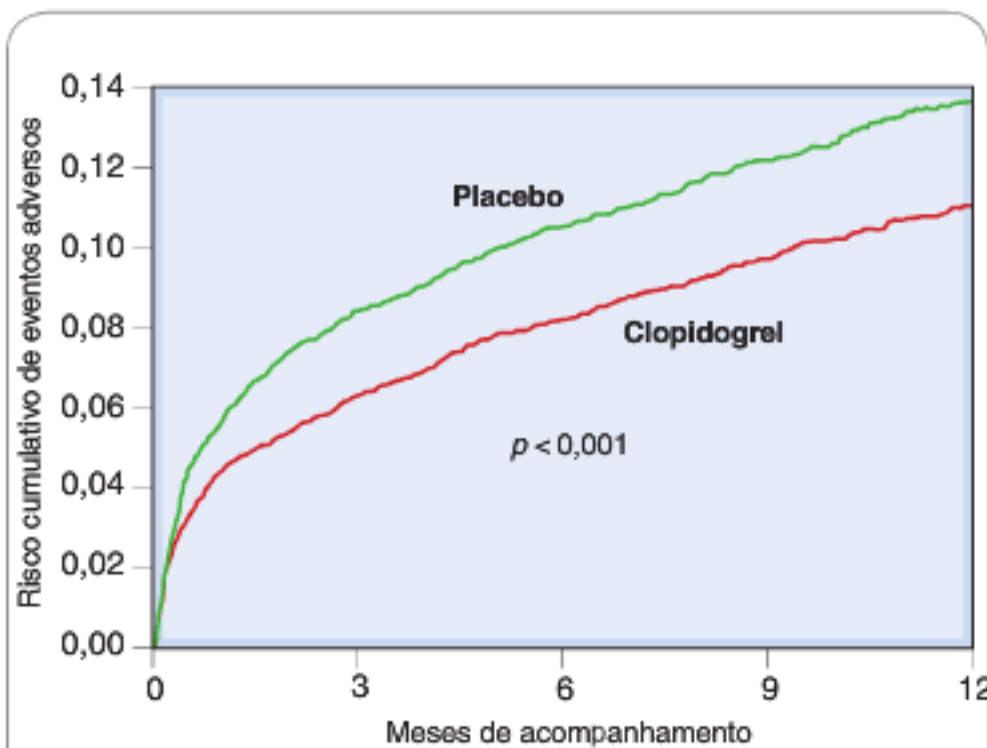


Fig. 24.9 Efeito da adição de clopidogrel à aspirina.

As curvas mostram o risco cumulativo de eventos adversos para eventos vasculares graves em pacientes com síndromes coronarianas agudas tratadas com placebo + aspirina ou clopidogrel + aspirina. (Modificado de CURE Investigators 2001 N Engl J Med 345: 494-502.)

que leva o prosaico nome de **abciximabe**,⁸ foi licenciado para uso em pacientes de alto risco submetidos a angioplastia coronariana, como coadjuvante de **heparina** e **aspirina**. Ele reduz o risco de reestenose à custa do aumentado risco de sangramento. A imunogenicidade limita seu uso a uma administração única.

A **tirofibana** é um não peptídeo sintético e a **eptifibatida** é um peptídeo cíclico baseado na sequência Arg-Gly-Asp ("RGD") que é comum aos ligantes de receptores GPIIb/IIIa. Nenhuma delas é absorvida se administradas por via oral. Administrados por via intravenosa, como coadjuvantes da aspirina e de uma preparação de heparina, reduzem os eventos iniciais na síndrome coronária aguda. Contudo, o tratamento oral prolongado com antagonistas do receptor GPIIb/IIIa não é eficaz e pode mostrar-se deletério. Não surpreendentemente, eles aumentam o risco de sangramento.

OUTROS FÁRMACOS ANTIPLAQUETÁRIOS

O **epoprostenol** (PGI₂), um agonista dos receptores prostanoide IP (Cap. 17), causa vasodilatação bem como inibe a agregação plaquetária. É adicionado ao sangue que ingressa no circuito de diálise para prevenir trombose durante a hemodiálise, especialmente em pacientes com contraindicação ao uso de heparina. Ele também é utilizado na hipertensão pulmonar grave (Cap. 22) e no choque circulatório. Ele é instável em condições fisiológicas e tem meia-vida de 3 minutos, razão pela qual deve ser administrado por via intravenosa com bomba infusora. Os efeitos adversos relacionados à sua ação vasodilatadora incluem rubores, cefaleia e hipotensão.

Os usos clínicos dos fármacos antiplaquetários encontram-se resumidos no quadro clínico adiante.

FIBRINÓLISE (TROMBÓLISE)

Quando o sistema de coagulação é ativado, o sistema fibrinolítico também entra em ação através de vários *ativadores do plasminogênio* endógenos, incluindo o ativador de plasminogênio tecidual (tPA), o ativador de plasminogênio tipo

⁸A convenção para a nomenclatura dos monoclonais é: -momabe = anticorpo monoclonal de camundongo (*mouse monoclonal antibody*); -umabe = humano; -zumabe = humanizado; -ximabe = quimérico – um tipo de pesadelo medieval camundongo-homem.

uroquinase, a calicreína e a elastase neutrofílica. O tPA é inibido por uma lipoproteína estruturalmente correlata, a *lipoproteína(a)*, cujo aumento de concentração constitui um risco independente para infarto do miocárdio (Cap. 23). O

Fármacos antiplaquetários

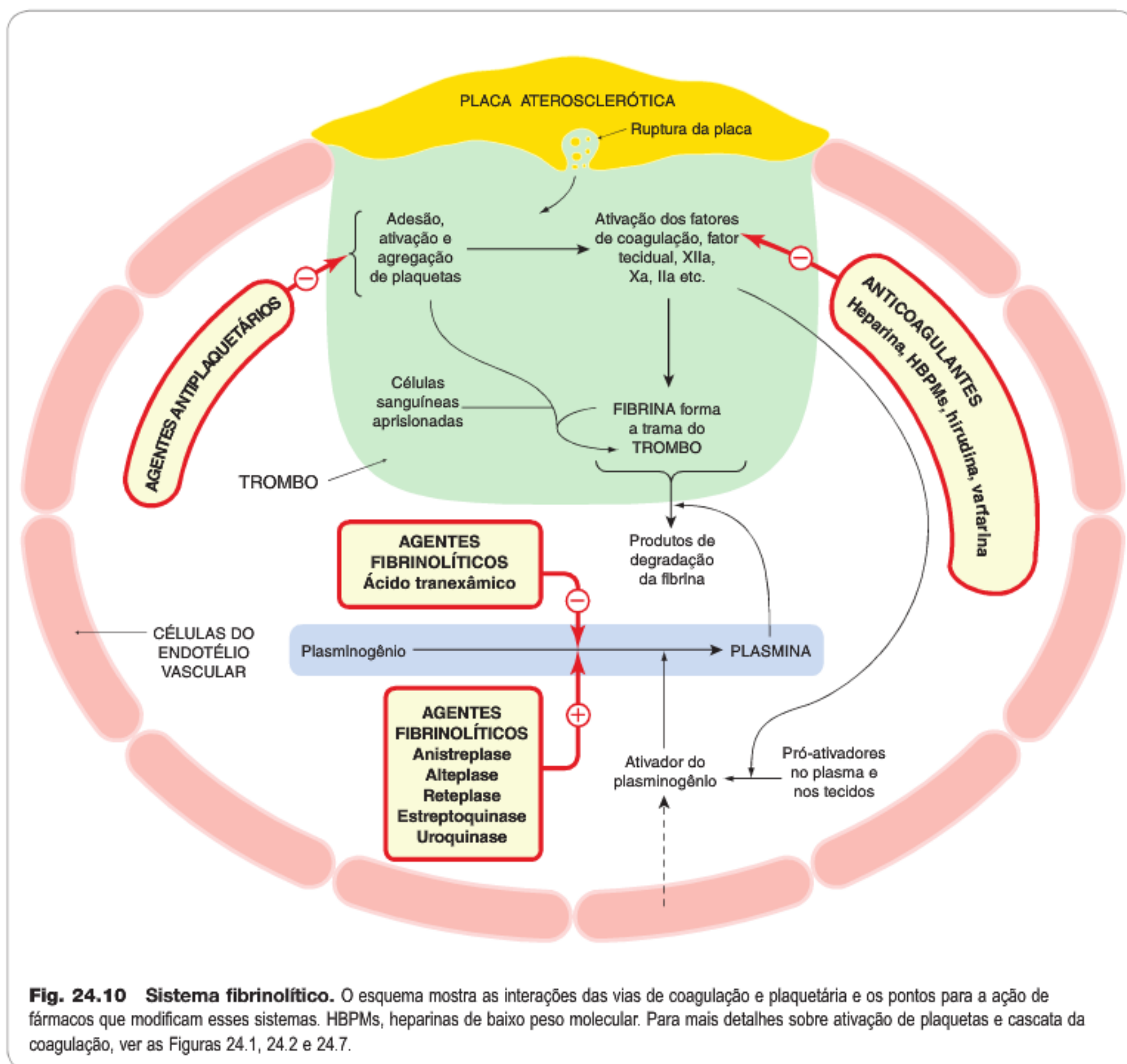
- A **aspirina** inibe a ciclo-oxigenase de forma irreversível. Doses baixas são muito eficazes (>95%) em inibir a síntese do tromboxano plaquetário A₂ (TXA₂) e reduzem o risco de trombose.
- O **clopidogrel** é um pró-fármaco. Quando administrado por via oral, inibe irreversivelmente os receptores P₂Y₁₂ e assim inibe as respostas plaquetárias ao ADP. Seu efeito clínico é aditivo ao da aspirina. O **prasugrel** é semelhante.
- Os antagonistas dos receptores GPIIb/IIIa incluem um anticorpo monoclonal (**abciximabe**) e algumas moléculas sintéticas (p. ex., **tirofibana**). Eles inibem diversos agonistas, por exemplo, o ADP e o TXA₂, porque diferentes vias de ativação convergem para os receptores GPIIb/IIIa. São administrados por via intravenosa para tratamento de curta duração.
- O **dipiridamol** é um inibidor de fosfodiesterase. É usado juntamente com a aspirina em alguns pacientes com AVC ou evento isquêmico transitório.
- O **epoprostenol** (PGI₂ sintética) é quimicamente instável. É administrado por via intravenosa e atua nos receptores de prostanoide (IP) na musculatura lisa vascular e em plaquetas (Cap. 17), estimulando a adenil ciclase, dessa forma promovendo vasodilatação e inibindo a agregação causada por qualquer via (p. ex., ADP e TXA₂).

Usos clínicos dos fármacos antiplaquetários

O principal fármaco é a **aspirina**. Outros fármacos com ações distintas (p. ex., **dipiridamol**, **clopidogrel**) podem ter efeitos aditivos ou ser utilizados em pacientes com intolerância à aspirina. Os usos de fármacos antiplaquetários estão relacionados principalmente com trombose arterial e incluem:

- **infarto agudo do miocárdio**
- alto risco de infarto do miocárdio, incluindo histórico de **infarto do miocárdio**, **angina** ou **claudicação intermitente** (Cap. 22)
- após **cirurgia de revascularização do miocárdio**
- **síndromes coronarianas instáveis** (**clopidogrel** adicionado à **aspirina**)
- após **angioplastia** de artéria coronária e/ou **colocação de stent** (em alguns pacientes, juntamente com a aspirina, utilizam-se antagonistas de glicoproteína GPIIb/IIIa, p.ex., o **abciximabe** **abciximabe** por via intravenosa)
- **episódio isquêmico cerebral transitório** ("mini-AVCs") ou **AVC trombótico**, para prevenir recorrências (**dipiridamol** pode ser adicionado à **aspirina**)
- **fibrilação atrial**, se houver contraindicação para anticoagulação oral.

Outros fármacos antiplaquetários, como o **epoprostenol** (PGI₂; Cap. 17), têm aplicações clínicas especializadas (p. ex., na **hemodiálise** ou **hemofiltração**, Cap. 28, ou na **hipertensão pulmonar**, Cap. 22).



plasminogênio é depositado nos cordões de fibrina dentro do trombo. Os ativadores de plasminogênio são serina-proteases e são instáveis no sangue circulante. Eles se difundem para dentro do trombo e clivam o plasminogênio, um precursor enzimático presente no plasma, liberando plasmina (Fig. 24.10).

▼ A plasmina é semelhante à tripsina, atua sobre ligações Arg-Lis e dessa forma digere não apenas fibrina, mas também fibrinogênio; fatores II, V e VIII; e muitas outras proteínas. Ela é formada localmente e age sobre a trama de fibrina, gerando produtos de degradação da fibrina e lisando o coágulo. Sua ação é restrita ao coágulo, porque os ativadores de plasminogênio atuam principalmente sobre o plasminogênio adsorvido à fibrina; qualquer plasmina que escape para a circulação é inativada pelos inibidores de plasmina, como o PAI-1 (ver anteriormente e o Cap. 22), que nos protege de uma autodigestão interna.

Os fármacos afetam este sistema aumentando ou inibindo a fibrinólise (fármacos *fibrinolíticos* e *antifibrinolíticos*, respectivamente).

FÁRMACOS FIBRINOLÍTICOS

A Figura 24.10 resume a interação do sistema fibrinolítico com a cascata da coagulação e a ativação de plaquetas, mostrando a ação de fármacos que as modificam. Diversos fármacos fibrinolíticos (trombolíticos) são usados clinicamente, principalmente para reabrir artérias ocluídas em pacientes com infarto agudo do miocárdio⁹ ou acidente vascular e, menos frequentemente, em pacientes com trombose venosa com risco de morte ou embolia pulmonar.

A **estreptoquinase** é uma proteína extraída de culturas de estreptococos que ativa o plasminogênio. Administrada por

⁹Atualmente, os fármacos fibrinolíticos são menos utilizados no infarto agudo do miocárdio, uma vez que muitas unidades ao redor do mundo forneceram serviço de emergência de angioplastia (a artéria bloqueada é identificada angiograficamente, dilatada com um cateter com um balão e, se necessário, mantida aberta através de um *stent*, Cap. 21). O importante é abrir a artéria trombosada o mais rápido possível. Se existem condições para realizar o procedimento cirúrgico, isso é pelo menos tão bom quanto a utilização do fármaco lítico.

infusão intravenosa, reduz a mortalidade no infarto agudo do miocárdio e esse efeito benéfico é aditivo ao da aspirina (Fig. 24.8). Sua ação é bloqueada por anticorpos, que aparecem 4 dias ou mais após a dose inicial: seu uso não deve se repetir depois de transcorrido esse tempo.

A **alteplase** e a **duteplase** são tPAs recombinantes de cadeia única e dupla, respectivamente. Elas são mais ativas sobre o plasminogênio ligado à fibrina do que sobre o plasminogênio plasmático e, portanto, são consideradas “seletivas para o coágulo”. O tPA recombinante não é antigênico e pode ser utilizado em pacientes com probabilidade de apresentarem anticorpos contra a estreptoquinase. Como sua meia-vida é curta, elas precisam ser administradas em infusões intravenosas. A **reteplase** é semelhante, mas tem maior meia-vida de eliminação, permitindo infusão em bolo e, portanto, maior simplicidade de administração. Ela está disponível para uso clínico no infarto do miocárdio.

EFEITOS ADVERSOS E CONTRAINDICAÇÕES

O principal risco de todos os agentes fibrinolíticos é o sangramento, inclusive hemorragia gastrointestinal e acidente vascular cerebral hemorrágico. Se for grave, pode ser tratado com **ácido tranexâmico** (ver adiante), plasma fresco e fatores de coagulação. A estreptoquinase pode causar reações alérgicas e febre baixa. A estreptoquinase causa um surto de formação de plasmina, gerando cininas (Cap. 17), e pode causar hipotensão por esse mecanismo.

As contraindicações ao uso desses agentes incluem sangramento interno ativo, acidente cerebrovascular hemorrágico, diátese hemorrágica, gravidez, hipertensão não controlada, procedimentos invasivos nos quais a hemostasia seja importante e traumatismo recente — inclusive ressuscitação cardiopulmonar vigorosa.

QUAL AGENTE FIBRINOLÍTICO É O MELHOR?

Muito tem sido escrito sobre qual o melhor agente, mas uma revisão competente (Collins *et al.*, 1997) concluiu que:

... a escolha do agente fibrinolítico faz pouca diferença na probabilidade global de sobrevida sem AVC, porque os esquemas que dissolvem o trombo coronário mais rapidamente causam risco maior de hemorragia... É... importante que quaisquer incertezas sobre qual esquema fibrinolítico ou dose de aspirina a usar não causem incerteza sobre a necessidade de se usar fibrinolíticos e antiplaquetários de rotina.

USO CLÍNICO

Alguns estudos grandes controlados com placebo em pacientes com infarto do miocárdio mostraram, de forma convincente, que os fármacos fibrinolíticos reduzem a mortalidade se administrados dentro de 12 horas após o início dos sintomas, e que quanto mais cedo forem administrados, melhor é o resultado. Considerações semelhantes são válidas quanto a seu uso no AVC trombotico. É aconselhável uma avaliação para excluir derrame hemorrágico, embora nem sempre seja

Fibrinólise e fármacos modificadores da fibrinólise



- A cascata fibrinolítica é iniciada ao mesmo tempo que a cascata da coagulação, resultando na formação de plasmina dentro do coágulo, a qual digere a fibrina.
- Vários agentes promovem a formação de plasmina a partir de seu precursor, o fibrinogênio, como, por exemplo, a **estreptoquinase**, e os ativadores teciduais de plasminogênio (tPAs), como a **alteplase**, a **duteplase** e a **reteplase**. A maioria é administrada por infusão; a reteplase pode ser dada em forma de injeção em bolo.
- Alguns fármacos (p. ex., **ácido tranexâmico**) inibem a fibrinólise.

Usos clínicos de fármacos fibrinolíticos



Os principais fármacos são a **estreptoquinase** e os ativadores do plasminogênio tecidual (tPAs) como, por exemplo, a **alteplase**.

- O principal uso é no *infarto agudo do miocárdio* com elevação de ST no ECG, dentro de 12 do início dos sintomas (quanto mais cedo, melhor!)
- Outros usos incluem:
 - *AVC trombotico agudo* dentro de 3 do início do quadro (tPA), em pacientes selecionados
 - reabertura de *derivações e cânulas trombosadas*
 - *tromboembolismo arterial agudo*
 - *trombose venosa profunda* com risco de morte e *embolia pulmonar* (estreptoquinase, administrada imediatamente).

praticável em uma situação de emergência. Outros usos de agentes fibrinolíticos estão listados no quadro clínico.

FÁRMACOS ANTIFIBRINOLÍTICOS E HEMOSTÁTICOS

O **ácido tranexâmico** inibe a ativação do plasminogênio e assim previne a fibrinólise. Ele pode ser administrado por via oral ou intravenosa. Ele é usado no tratamento de diversas condições em que ocorre sangramento ou risco de sangramento, como em hemorragia excessiva após prostatectomia ou extração dentária, na menorragia (sangramento menstrual excessivo) e nos sangramentos potencialmente fatais após administração de trombolíticos. Também são usados em pacientes com a rara doença angioedema hereditário.

REFERÊNCIAS E LEITURA ADICIONAL

Coagulação sanguínea e anticoagulantes

- Bah, A., Carrell, C.J., Chen, Z.W., et al., 2009. Stabilization of the E* form turns thrombin into an anticoagulant. *J. Biol. Chem.* 284, 20034–20040. (O perfil anticoagulante causado pela mutação do gene na trombina ocorre devido à estabilização da forma E* inativa da trombina que é seletivamente deslocada para a forma E ativa mediante a ligação com trombomodulina e proteína C)
- Bates, S.M., Weitz, J.I., 2003. Emerging anticoagulant drugs. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 23, 1491–1500.

- Gurm, H.S., Bhatt, D.L., 2005. Thrombin, an ideal target for pharmacological inhibition: a review of direct thrombin inhibitors. *Am. Heart J.* 149, S43–S53.
- Hirsh, J., O'Donnell, M., Weitz, J.I., 2005. New anticoagulants. *Blood* 105, 453–463. (“As limitações dos anticoagulantes, antagonistas da vitamina K e heparinas existentes levaram ao desenvolvimento de novas terapias anticoagulantes... Os novos anticoagulantes sob investigação incluem: os inibidores da via fator VIIa/fator tecidual; os inibidores da via fator Xa, tanto diretos quanto indiretos; a proteína C ativada e a trombomodulina solúvel; e os inibidores diretos da trombina. Vários inibidores diretos do

fator Xa e da trombina são ativos por via oral. A maior necessidade clínica é de um anticoagulante oral que substitua a varfarina na prevenção e no tratamento de longo prazo de pacientes com trombose venosa e arterial")

Ibbotson, T., Perry, C.M., 2002. Danaparoid—a review of its use in thromboembolic and coagulation disorders. *Drugs* 62, 2283–2314. (O danaparoide é um anticoagulante eficaz que esteve sob avaliação clínica em uma ampla faixa de indicações patológicas; discute seu uso na trombocitopenia induzida pela heparina)

Shearer, M.J., Newman, P., 2008. Metabolism and cell biology of vitamin K. *Thromb. Haemost.* 100, 530–547. (Revisão)

Endotélio, plaquetas e agentes antiplaquetários

Chew, D.P., Bhatt, D., Sapp, S., et al., 2001. Increased mortality with oral platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists: a meta-analysis of phase III multicenter trials. *Circulation* 103, 201–206.

COMMIT Collaborative Group, 2005. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 366, 1607–1621. (O clopidogrel reduziu o risco de morte, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral combinados e o risco de mortalidade tomado isoladamente; ver comentário correlato de Sabatine M S, pp. 1587–1589 no mesmo fascículo)

CURE Investigators, 2001. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N. Engl. J. Med.* 345, 494–502. (Um total de 12.562 pacientes aleatórios; o desfecho primário ocorreu em 9,4% dos pacientes do grupo que recebeu clopidogrel + aspirina e em 11,3% dos pacientes do grupo que recebeu placebo + aspirina, um risco relativo de 0,72–0,90, $P < 0,001$)

Goodman, T., Ferro, A., Sharma, P., 2008. Pharmacogenetics of aspirin resistance: a comprehensive systematic review. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 66, 222–232. (Apoia a associação genética entre a variante molecular *PLA1/A2* e resistência à aspirina em indivíduos saudáveis, sendo o efeito reduzido na presença de doença cardiovascular)

Patrono, C., Collier, B., FitzGerald, G.A., et al., 2004. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest* 126, 234S–264S.

Wiviott, S.D., Braunwald, E., McCabe, C.H., et al., 2007. For the TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 357,

2001–2015. (O prasugrel reduziu eventos isquêmicos, incluindo a trombose, porém aumentou o risco de sangramento, inclusive de sangramento fatal. A mortalidade geral não apresenta diferença significativa entre os grupos de tratamento)

Aspectos clínicos e gerais

Aster, R.H., 1995. Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *N. Engl. J. Med.* 332, 1374–1376. (Editorial sucinto e lúcido; ver também o artigo correlato, pp. 1330–1335)

Collins, R., Peto, R., Baigent, C., et al., 1997. Aspirin, heparin and thrombolytic therapy in suspected acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 336, 847–860. (Visão geral imparcial e confiável; inclui uma seção sobre “os problemas gerais da ênfase desnecessariamente seletiva” – matéria agressiva!)

Diener, H., Cunha, L., Forbes, C., et al., 1996. European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J. Neurol. Sci.* 143, 1–14. (O dipiridamol de liberação lenta, na dose de 200 mg, duas vezes ao dia, diariamente, mostrou-se tão eficaz quanto 25 mg de aspirina, duas vezes ao dia, diariamente, e os efeitos da aspirina e do dipiridamol somaram-se)

Goldhaber, S.Z., 2004. Pulmonary embolism. *Lancet* 363, 1295–1305.

Kyrle, P.A., Eichinger, S., 2005. Deep vein thrombosis. *Lancet* 365, 1163–1174.

Levine, M., 1995. A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep vein thrombosis. *N. Engl. J. Med.* 334, 677–681. (Conclui que a HBPM pode ser utilizada de modo seguro e eficaz domiciliarmente; esse fato tem implicações potencialmente muito importantes para o tratamento dos pacientes)

Markus, H.S., 2005. Current treatments in neurology: stroke. *J. Neurol.* 252, 260–267.

Warkentin, T.E., 2003. Management of heparin-induced thrombocytopenia: a critical comparison of lepirudin and argatroban. *Thromb. Res.* 110, 73–82. (Um inibidor direto da trombina deve ser administrado de modo isolado durante a trombocitopenia aguda induzida por heparina, e os anticoagulantes orais devem ser suspensos até que uma resolução substancial da trombocitopenia tenha ocorrido)

Sistema hematopoiético e tratamento da anemia

25

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Este capítulo resume os diferentes tipos de anemia, causados por deficiências nutricionais, depressão da medula óssea ou aumento da destruição dos eritrócitos, e os principais agentes hematínicos utilizados para tratá-los. Descrevem-se os fatores de crescimento hematopoiético para hemácias e leucócitos, conduzindo com menção a dois fármacos (*hidroxicarbamida* e *eculizumabe*) utilizados no tratamento de anemia falciforme e hemoglobinúria paroxística noturna, respectivamente.

INTRODUÇÃO

Este capítulo faz uma breve revisão sobre o sistema hematopoiético e os diferentes tipos de anemia por deficiência de nutrientes, depressão da medula óssea ou aumento da destruição de hemácias (anemias hemolíticas). As deficiências nutricionais de ferro, vitamina B₁₂ ou ácido fólico são comuns e importantes, e a maior parte do capítulo está voltada para esses agentes hematínicos (*i. e.*, os nutrientes necessários para uma correta hematopoiese e os fármacos relacionados). O tratamento de muitas formas de depressão da medula óssea é principalmente de suporte, porém os fatores de crescimento hematopoiéticos (principalmente as *epoietinas* — preparações do hormônio natural eritropoietina) têm seu papel, especialmente em pacientes com insuficiência renal crônica, e são discutidos brevemente. Discutem-se também outros fatores hematopoiéticos, conhecidos como *fatores estimulantes de colônias* (CSFs, do inglês, *colony stimulating factors*), que são utilizados para aumentar o número de leucócitos circulantes. O tratamento da anemia hemolítica é também de suporte, mas mencionamos dois fármacos (*hidroxicarbamida* e *eculizumabe*) que propiciam não só uma visão fenomenológica, mas também benefício clínico para duas anomalias hemolíticas específicas.

SISTEMA HEMATOPOIÉTICO

Os principais componentes do sistema hematopoiético são o sangue, a medula óssea, os linfonodos e o timo, sendo o baço, o fígado e os rins importantes órgãos acessórios. O sangue é constituído de elementos formados (eritrócitos, leucócitos e plaquetas) e plasma. Este capítulo aborda especificamente os eritrócitos, cuja função primordial é o transporte de oxigênio. Sua capacidade de transportar oxigênio depende de seu conteúdo de hemoglobina. O sítio mais importante de formação de eritrócitos em adultos é a medula óssea, enquanto o baço funciona como seu cemitério. A perda de eritrócitos em adultos saudáveis é compensada com precisão pela produção de novas células. O fígado armazena vitamina B₁₂ e está envolvido no processo de degradação da hemoglobina liberada quando os eritrócitos são destruídos. O rim produz a *eritropoietina*, um hormônio que estimula a produção de eritrócitos. Células de vários órgãos sintetizam e liberam CSFs, os quais regulam a produção de leucócitos e plaquetas. Os fármacos utilizados na quimioterapia das leucemias são descritos no Capítulo 55.

TIPOS DE ANEMIA

A anemia é caracterizada por redução na concentração de hemoglobina no sangue. A anemia pode causar fadiga, mas, especialmente se for crônica, com frequência é surpreendentemente assintomática. A causa mais comum é a perda sanguínea, a qual pode ser resultante de menstruação, de tratamento com fármacos (*p. ex.*, *aspirina* ou outro fármaco anti-inflamatório não esteroide; Cap. 26) ou de processos patológicos como carcinoma de cólon ou (especialmente em países em desenvolvimento) infestação parasitária (Cap. 54). A gravidez e a amamentação são outros consumidores importantes das reservas de ferro. Há diversos tipos de anemia e vários níveis diferentes de diagnóstico. A determinação dos índices de volume celular do eritrócito e conteúdo de hemoglobina e o exame microscópico do esfregaço de sangue corado permitem a caracterização das anemias em:

- *anemia hipocrômica, microcítica* (eritrócitos pequenos com pouca hemoglobina; causada por perda crônica de sangue, originando deficiência de ferro)
- *anemia macrocítica* (eritrócitos grandes, número reduzido)
- *anemia normocrômica normocítica* (hemácias de tamanho normal em menor número, mas com conteúdo celular de hemoglobina normal)
- quadros mistos.

Uma avaliação posterior pode incluir dosagem da concentração sérica de ferritina, ferro, vitamina B₁₂ e ácido fólico, e avaliação microscópica de esfregaços de medula óssea. Tais exames permitem um agrupamento diagnóstico mais preciso das anemias em:

- Deficiência de nutrientes necessários à hematopoiese, especialmente:
 - ferro
 - ácido fólico e vitamina B₁₂
 - piridoxina e vitamina C.
- Depressão da medula óssea, causada por:
 - toxicidade farmacológica (*p. ex.*, fármacos antineoplásicos, *clozapina*)
 - radioterapia
 - doenças da medula óssea de origem desconhecida (*p. ex.*, anemia aplásica idiopática, leucemias)
 - redução de resposta à eritropoietina ou diminuição de sua produção (*p. ex.*, insuficiência renal crônica, artrite reumatoide, AIDS).
- Destruição excessiva de eritrócitos (*i. e.*, anemia hemolítica); esta possui muitas causas, inclusive as *hemoglobinopatias* (como a anemia falciforme), reação adversa a fármacos e reações imunológicas inadequadas.

AGENTES HEMATÍNICOS

É importante observar que o uso de agentes hematínicos geralmente é apenas um adjuvante ao tratamento da doença de base causadora da anemia — por exemplo, cirurgia para câncer de cólon (uma causa comum de deficiência de ferro) ou medicações anti-helmínticas para pacientes com ancilostomose (uma causa frequente de anemia em partes da África e Ásia; Cap. 54). Às vezes, o tratamento consiste em interromper o uso da medicação agressora, por exemplo um fármaco anti-inflamatório não esteroide que esteja causando sangramento gástrico (Cap. 26).

Tabela 25.1 Distribuição de ferro corporal em homem sadio de 70 kg

Proteína	Tecido	Conteúdo de ferro (mg)
Hemoglobina	Eritrócitos	2.600
Mioglobina	Músculo	400
Enzimas (citocromos, catalase, guanilil ciclase etc.)	Fígado e outros tecidos	25
Transferrina	Plasma e líquido extracelular	8
Ferritina e hemossiderina	Fígado	410
	Baço	48
	Medula óssea	300

(Dados de Jacobs A, Worwood M 1982 Capítulo 5. Em: Hardisty R M, Weatherall D J [eds] Blood and its disorders. Blackwell Scientific, Oxford.)

FERRO

O ferro é um metal de transição com duas propriedades importantes relevantes para o seu papel biológico:

1. Capacidade de existir em diversos estados de oxidação.
2. Capacidade de formar complexos de coordenação estáveis.

O organismo de um homem de 70 kg contém cerca de 4 g de ferro, 65% dos quais circulam no sangue em forma de hemoglobina. Cerca de metade do restante encontra-se armazenada em fígado, baço e medula óssea, principalmente como *ferritina* e *hemossiderina*. O ferro nessas moléculas está disponível para síntese de hemoglobina. O restante, que não está disponível para síntese de hemoglobina, é encontrado na mioglobina, nos citocromos e em várias enzimas.

A distribuição e a renovação (*turnover*) do ferro no homem adulto médio estão ilustradas na Tabela 25.1 e na Figura 25.1. Os valores correspondentes para a mulher seriam cerca de 55% dos valores na Tabela 25.1. Como a maior parte do ferro corporal faz parte — ou destina-se a ser parte — da hemoglobina, o resultado clínico mais óbvio da deficiência de ferro é a anemia, sendo que a única indicação para o tratamento com ferro é o tratamento ou a profilaxia da anemia ferropriva.

A hemoglobina é constituída de quatro subunidades de cadeias proteicas (globinas), cada qual contendo um grupo heme. O heme consiste em um anel porfirínico tetrapirrólico que contém ferro no estado ferroso (Fe^{2+}). Cada grupo heme pode transportar uma molécula de oxigênio, que se liga reversivelmente ao Fe^{2+} e a um resíduo de histidina da cadeia de globina. Esta ligação reversível é a base do transporte de oxigênio.

RENOVAÇÃO E EQUILÍBRIO DO FERRO

Neste item discutem-se tanto a renovação (*turnover*) fisiológica normal do ferro como os fatores farmacocinéticos que afetam o ferro quando este é administrado terapêuticamente. As necessidades diárias normais de ferro são de aproximadamente 5 mg para homens, 15 mg para crianças em fase de crescimento e mulheres em idade fértil (que menstruam). Uma grávida precisa de uma quantidade de ferro duas a dez vezes maior do que essa, em virtude da demanda fetal e do aumento das necessidades maternas.¹ A dieta média na Europa ociden-

¹Cada gestação "custa" à mãe 680 mg de ferro, o equivalente a 1.300 ml de sangue, em razão das demandas fetais adicionadas às necessidades da expansão do volume sanguíneo e da perda de sangue no parto.

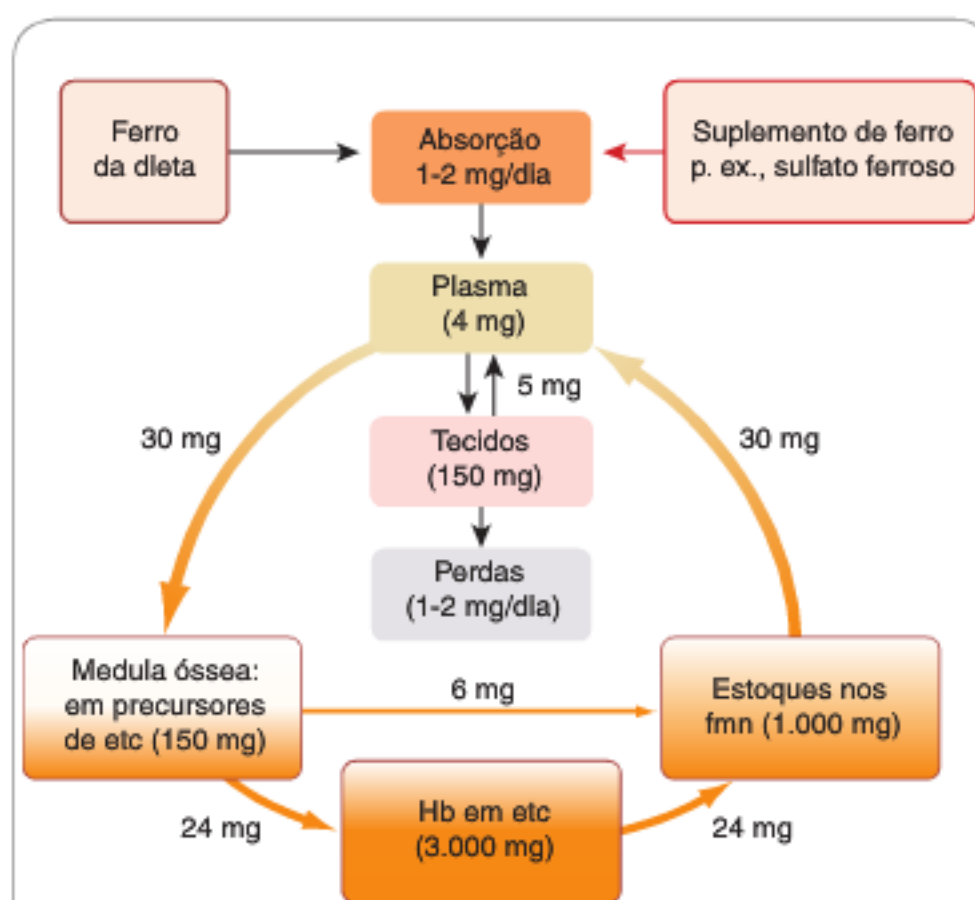


Fig. 25.1 Distribuição e renovação (*turnover*) do ferro corporal. As quantidades ao lado das setas indicam as quantidades normais transferidas a cada dia. A transferência de 6 mg de precursores de eritrócitos para fagócitos representa células "abortadas" que fracassaram em desenvolver-se para eritrócitos funcionais. Hb, hemoglobina; fmn, fagócitos mononucleares (principalmente em fígado, baço e medula óssea); etc, eritrócitos.

tal fornece 15 a 20 mg diários de ferro, basicamente através da carne vermelha. O ferro na carne vermelha geralmente está presente na forma de heme, e cerca de 20% a 40% do ferro do heme está disponível para absorção.

▼ O ser humano está adaptado para absorver ferro na forma de heme. Acredita-se que uma das razões pelas quais o homem moderno enfrenta dificuldades em manter o equilíbrio do ferro (estimam-se 500 milhões de pessoas com deficiência de ferro no mundo) seja que a mudança da caça para o cultivo de grãos há 10.000 anos fez com que a carne na dieta fosse substituída por cereais, que possuem pequena quantidade de ferro utilizável. O ferro não hêmico na dieta se encontra principalmente no estado férrico, o qual precisa ser convertido ao estado ferroso para ser absorvido. O ferro no estado férrico, e em menor extensão em estado ferroso, é pouco solúvel no pH neutro do intestino; entretanto, o ferro se dissolve no estômago e se liga a um transportador de mucoproteína. Na presença de ácido ascórbico, frutose e vários aminoácidos, o ferro se desliga de seu carregador, formando complexos solúveis de baixo peso molecular que permitem que permaneça na forma solúvel no intestino. O ácido ascórbico estimula a absorção do ferro em parte quelando ferro em complexos solúveis de ferro-ascorbato e em parte pela redução do ferro no estado férrico em sua forma mais solúvel, como ferroso. A **tetraciclina** forma um quelato de ferro insolúvel, prejudicando a absorção de ambas as substâncias.

A quantidade de ferro na dieta e os vários fatores que afetam sua disponibilidade são, pois, determinantes importantes da sua absorção, mas a regulação da absorção de ferro é função da mucosa intestinal, influenciada pelos depósitos corporais de ferro. Como não existe nenhum mecanismo regulador da eliminação de ferro, o mecanismo absorptivo desempenha um papel essencial no equilíbrio do ferro, dado ser o único mecanismo pelo qual o ferro corporal é controlado.

O sítio de absorção de ferro é o duodeno e a porção proximal do jejuno, e a absorção ocorre em dois estágios. O primeiro envolve uma passagem rápida através das microvilosidades ("bordadura em escova") e depois sua transferência para o plasma a partir do interior das células epiteliais. O segundo estágio, que é o limitante da velocidade, é dependente de energia. O ferro hêmico da dieta é absorvido em forma de

heme intacto, sendo o ferro liberado na célula mucosa pela ação da heme oxidase. O ferro não hêmico é absorvido no estado ferroso. Dentro da célula, o ferro ferroso é oxidado a íon férrico, que se liga a um transportador intracelular, uma proteína semelhante à transferrina; o ferro é então ou armazenado na célula mucosa como *ferritina* (se os estoques corporais de ferro forem altos) ou passa para o plasma (se os estoques forem baixos).

▼ O ferro é transportado no plasma ligado à *transferrina*, uma β -globulina com dois sítios de ligação para o ferro em estado férrico, a qual normalmente se encontra saturada em apenas 30%. A qualquer momento, o plasma contém 4 mg de ferro, sendo que a renovação diária é de cerca de 30 mg (Fig. 25.1). A maior parte do ferro que entra no plasma deriva de fagócitos mononucleares, após a degradação de eritrócitos senescentes. A absorção e a mobilização intestinal de ferro dos depósitos corporais contribuem apenas com pequenas quantidades. A maior parte do ferro que sai do plasma a cada dia é usada para a síntese de hemoglobina por precursores eritrocitários (eritroblastos). Estes possuem receptores que se ligam à transferrina, liberando-a novamente quando sua carga de ferro foi capturada.

O ferro é armazenado em duas formas: ferritina solúvel e *hemossiderina* insolúvel. A ferritina está presente em todas as células, mas em especial nos fagócitos mononucleares do fígado, baço e medula óssea, onde ocorre em concentrações elevadas. Ela também está presente no plasma. O precursor da ferritina, a *apoferritina*, é uma proteína de peso molecular 450.000, constituída por 24 subunidades polipeptídicas idênticas que formam uma cavidade onde podem ser armazenados 4.500 átomos de ferro. A apoferritina capta ferro no estado ferroso, oxida o mesmo e deposita o íon férrico no seu interior. Nessa forma, ela constitui a ferritina, a forma primária de armazenamento do ferro, a partir da qual este pode ser mais rapidamente mobilizado. O tempo de vida desta proteína repleta de ferro é de apenas alguns dias. A hemossiderina é uma forma de degradação da ferritina em que os núcleos com ferro de várias moléculas de ferritina se agregam, após a desintegração parcial das porções externas das proteínas.

A ferritina plasmática não tem praticamente nenhum ferro ligado. Ela se encontra em equilíbrio com a ferritina armazenada nas células, e sua concentração no plasma permite estimar os estoques corporais totais de ferro.

O organismo não tem como eliminar o ferro ativamente. Pequenas quantidades deixam o organismo por descamação das células da mucosa contendo ferritina, e quantidades ainda menores saem na bile, no suor e na urina. Perde-se diariamente um total de cerca de 1 mg. O equilíbrio de ferro é, portanto, essencialmente dependente do mecanismo de absorção ativo na mucosa intestinal. Essa absorção é influenciada pelos estoques de ferro no organismo, mas o mecanismo preciso desse controle ainda é motivo de debate; a quantidade de ferritina na mucosa intestinal pode ser importante, assim como o equilíbrio entre a ferritina e a molécula transportadora transferrina-símile nestas células. O movimento diário de ferro no organismo está ilustrado na Figura 25.1. Dado que os eritrócitos contêm aproximadamente 0,6 mg de ferro por mililitro de sangue, a perda de apenas alguns mililitros por dia aumenta substancialmente a necessidade diária de ferro.

ADMINISTRAÇÃO DE FERRO

O ferro é geralmente administrado por via oral, por exemplo, na forma de **sulfato ferroso**. Outros sais para administração oral são os sais **ferrosos succinato**, **gluconato** ou **fumarato**.

Em indivíduos incapazes de absorver o ferro oral em virtude de síndromes de má absorção ou como resultado de procedimentos cirúrgicos ou condições inflamatórias acometendo o trato gastrointestinal, pode ser necessário usar preparações para administração parenteral (p. ex., **ferro dextrana**, **sacarato de hidróxido férrico**). Estas formas também são usadas em pacientes que não toleram preparações orais e em pacientes com insuficiência renal crônica ou anemia induzida por quimioterapia sob tratamento com eritropoietina (ver adiante). O ferro dextrana pode ser administrado por injeção intramuscular profunda ou infusão intravenosa lenta; o sa-

Usos clínicos dos sais de ferro

Para tratamento de anemia ferropriva, que pode ser causada por:

- *perda sanguínea crônica* (p. ex., menorragia, ancilostomose, câncer de cólon)
- *aumento da demanda* (p. ex., na gravidez e na primeira infância)
- *ingesta dietética inadequada* (incomum em países desenvolvidos)
- *absorção inadequada* (p. ex., após gastrectomia).

carato de hidróxido férrico é administrado lentamente por via intravenosa. Fez-se uma pequena dose inicial por causa do risco de reação anafilactoide.

Efeitos adversos

Os efeitos adversos da administração oral de ferro são dose-dependentes e incluem náusea, cólicas abdominais e diarreia. O ferro parenteral pode causar reações anafilactoides (Cap. 57). O ferro é um nutriente importante para alguns patógenos e existe a preocupação de que poderia agravar o curso clínico da infecção. Por esse motivo, geralmente evita-se tratamento com ferro durante infecções.

A *toxicidade aguda por ferro*, geralmente observada em crianças pequenas que ingeriram comprimidos de ferro atrativamente coloridos como se fossem balas, pode provocar gastrite necrotizante grave com vômitos, hemorragia e diarreia, seguida de colapso circulatório.

Sobrecarga de ferro

A toxicidade crônica por ferro, ou sobrecarga de ferro, ocorre nas anemias hemolíticas crônicas que requerem transfusões de sangue frequentes, como as *talassemias* (um grande grupo de anomalias genéticas da síntese da cadeia de globina) e a *hemocromatose* (uma doença genética de armazenamento de ferro com aumento da absorção de ferro, acarretando lesões em fígado, ilhotas de Langerhans, articulações e pele²).

O tratamento da toxicidade por ferro aguda e crônica inclui o uso de agentes quelantes de ferro, como a **desferroxamina**. Esta não é absorvida pelo intestino, mas ainda assim é administrada via intragástrica após uma superdosagem aguda (para quelar o ferro na luz intestinal e impedir sua absorção), bem como por via intramuscular e, se necessário, por via intravenosa. Em envenenamentos graves, geralmente é administrada por infusão intravenosa lenta. A desferroxamina forma um complexo com o ferro em estado férrico e, diferentemente do ferro não ligado, este é eliminado na urina. A **deferiprona**, um agente quelante absorvido via oral, é um tratamento alternativo para a sobrecarga de ferro em pacientes com *talassemia major* incapazes de receber a desferroxamina. Entre os efeitos adversos potencialmente graves estão agranulocitose e outras discrasias sanguíneas. O **deferassirox**, um quelante oral de ferro, é usado para pacientes talassêmicos selecionados.

ÁCIDO FÓLICO E VITAMINA B₁₂

A vitamina B₁₂ e o ácido fólico, necessários para a síntese de DNA e conseqüentemente para a proliferação celular, são constituintes essenciais da dieta humana. Suas ações bioquímicas são interdependentes (ver adiante), e o tratamento da

²O "diabetes bronzeado" ou "de bronze" — em que a sobrecarga crônica de ferro é tratada através de repetidas venossecções, um dos poucos usos modernos desse que já foi um quase universal "remédio".

Ferro



- O ferro é importante para a síntese de hemoglobina, mioglobina, citocromos e outras enzimas.
- O íon férrico (Fe^{3+}) precisa ser convertido em íon ferroso (Fe^{2+}) para ser absorvido no trato gastrointestinal.
- A absorção envolve transporte ativo para as células da mucosa no jejuno e íleo proximal, de onde pode ser transportado para o plasma e/ou armazenado intracelularmente em forma de ferritina.
- O ferro corporal total é controlado exclusivamente pela sua absorção; na deficiência de ferro, mais ferro é transportado para o plasma e armazenado como ferritina na mucosa do jejuno.
- A perda de ferro ocorre basicamente por descamação de células mucosas que contêm ferritina.
- O ferro no plasma encontra-se ligado à transferrina, e a maior parte é usada para eritropoiese. Parte é armazenada como ferritina em outros tecidos. O ferro de eritrócitos senescentes entra no plasma para ser reutilizado.
- A principal preparação terapêutica é o sulfato ferroso; o sacarato de ferro pode ser administrado por infusão intravenosa.
- Os efeitos adversos incluem distúrbios gastrointestinais. A ingestão de altas doses causa efeitos tóxicos graves que podem ser neutralizados com desferroxamina, um agente quelante de ferro.

deficiência de vitamina B_{12} com ácido fólico corrige algumas, mas não todas, das características da deficiência de vitamina B_{12} . A deficiência de vitamina B_{12} ou de ácido fólico afeta os tecidos com renovação (*turnover*) celular rápida, particularmente a medula óssea. Entretanto, a deficiência de vitamina B_{12} também causa alterações neuronais importantes, as quais não são corrigidas (ou podem até piorar) pelo tratamento com ácido fólico. A deficiência dessas vitaminas causa *hematopoiese megaloblástica*, na qual ocorre diferenciação eritroblástica alterada e eritropoiese defeituosa na medula óssea. Surgem precursores eritrocíticos grandes anormais na medula, com uma alta relação RNA:DNA decorrente da diminuição da síntese de DNA. Os eritrócitos circulantes (macrócitos) são células grandes e frágeis, geralmente com morfologia distorcida. A anemia é geralmente acompanhada de leucopenia moderada e trombocitopenia, e os núcleos dos leucócitos polimorfonucleares são anormais (hipersegmentados). As alterações neurológicas causadas pela deficiência de vitamina B_{12} incluem neuropatia periférica e demência, assim como degeneração combinada³ subaguda da medula espinal. A deficiência de ácido fólico é causada por insuficiência dietética, especialmente num contexto de aumento da demanda (p. ex., durante a gravidez — especialmente importante devido à conexão entre deficiência de folato e defeitos do tubo neural do feto [Cap. 57], ou devido à hemólise crônica em pacientes com hemoglobinopatias como a *anemia falciforme* — ver adiante). A deficiência de vitamina B_{12} , entretanto, geralmente decorre de diminuição da absorção (ver adiante).

ÁCIDO FÓLICO

Alguns aspectos da estrutura e do metabolismo do folato são abordados nos Capítulos 50 e 55, já que vários fármacos anti-

bacterianos e antineoplásicos importantes são antimetabólitos que interferem com a síntese de folato em microrganismos ou células tumorais. O fígado e as verduras verdes são fontes ricas de folato. Em adultos saudáveis fora da gestação, a necessidade diária é de cerca de 0,2 mg, mas esta se encontra aumentada durante a gravidez.

Mecanismo de ação

A redução do ácido fólico, catalisada pela *di-hidrofolato redutase* em dois estágios, gera *di-hidrofolato* (FH_2) e *tetra-hidrofolato* (FH_4), cofatores que transferem grupamentos metil (transferências de um carbono) em várias vias metabólicas importantes. O FH_4 é essencial para a síntese do DNA devido ao seu papel como cofator na síntese de purinas e pirimidinas. Também é necessário para as reações que envolvem o metabolismo de aminoácidos.

O FH_4 é especialmente importante para a conversão do desoxiuridilato monofosfato (DUMP) a desoxitimidilato monofosfato (DTMP). Essa reação é limitante na síntese de DNA em mamíferos e é catalisada pela timidilato sintetase, com o FH_4 atuando como doador de metil.

Aspectos farmacocinéticos

Terapeuticamente, o ácido fólico é administrado por via oral e absorvido no íleo. O metil- FH_4 é a forma na qual o folato geralmente é transportado no sangue e entra nas células. Ele é funcionalmente inativo até ser desmetilado em uma reação dependente de vitamina B_{12} (ver adiante). O folato é captado pelos hepatócitos e células da medula óssea por transporte ativo. Dentro das células, o ácido fólico é reduzido e recebe um grupo formil antes de ser convertido à forma ativa de poliglutamato. O **ácido folínico**, um FH_4 sintético, é convertido muito mais rapidamente à forma de poliglutamato.

Efeitos adversos

Não ocorrem efeitos indesejados mesmo com altas doses de ácido fólico — exceto, possivelmente, na presença de deficiência de vitamina B_{12} , quando a administração de ácido fólico pode melhorar a anemia e ao mesmo tempo exacerbar a lesão

Usos clínicos do ácido fólico e da vitamina B_{12} (hidroxocobalamina)



Ácido fólico

- Tratamento de anemia megaloblástica resultante da deficiência de folato, que pode ser causada por:
 - *dieta pobre* (comum em alcoólatras)
 - *síndromes de má absorção*
 - fármacos (p. ex., **fenitoína**).
- Tratamento ou prevenção de toxicidade por metotrexato, um antagonista do folato (Cap. 51).
- Profilaticamente em indivíduos com risco de desenvolver deficiência de folato, por exemplo:
 - *mulheres grávidas* e antes da concepção (especialmente se houver risco de defeitos congênitos)
 - *prematturos*
 - pacientes com *anemias hemolíticas crônicas graves*, incluindo as hemoglobinopatias (p. ex., anemia falciforme)

Vitamina B_{12} (hidroxocobalamina)

- Tratamento da *anemia perniciosa* e outras causas de deficiência de vitamina B_{12} .
- Profilaticamente após cirurgias que removam o local de produção do fator intrínseco (estômago) ou de absorção de vitamina B_{12} (íleo terminal).

³“Combinada” porque tanto a coluna lateral como a dorsal da medula são afetadas, gerando sintomas tanto motores quanto sensitivos.

neurológica. Por isso é importante determinar se a anemia megaloblástica é causada por deficiência de folato ou de vitamina B₁₂ e ser tratada apropriadamente.

VITAMINA B₁₂

A vitamina B₁₂ é um composto complexo de cobalamina. A preparação da vitamina B₁₂ usada em terapêutica é a **hidroxcobalamina**. As principais fontes dietéticas são carne (especialmente o fígado, onde é armazenada), ovos e laticínios. Para serem ativas, as cobalaminas precisam ser convertidas em *metilcobalamina* (metil-B₁₂) ou *5'-desoxiadenosilcobalamina* (ado-B₁₂). A dieta europeia de um indivíduo médio contém 5-25 µg de vitamina B₁₂ ao dia, e a necessidade diária é de 2-3 µg. A absorção requer *fator intrínseco* (uma glicoproteína secretada pelas células parietais gástricas). A vitamina B₁₂, complexada com o fator intrínseco, é absorvida por transporte ativo no íleo terminal. O estômago normal secreta fator intrínseco em grande excesso, mas em pacientes com anemia perniciosa (uma doença autoimune em que ocorre atrofia da mucosa gástrica) ou após gastrectomia total, o fornecimento de fator intrínseco é inadequado para a manutenção da absorção de vitamina B₁₂ em longo prazo. A remoção cirúrgica do íleo terminal, por exemplo para tratamento da doença de Crohn (Cap. 29), pode também prejudicar a absorção de B₁₂.

A vitamina B₁₂ é transportada no plasma por proteínas de ligação chamadas *transcobalaminas*. É armazenada no fígado, com uma quantidade total no organismo de aproximadamente 4 mg. Esse estoque é tão desproporcionalmente grande em comparação à necessidade diária que, se a absorção de vitamina B₁₂ for subitamente interrompida — como ocorre após gastrectomia total —, somente dentro de 2 a 4 anos os sinais da deficiência se manifestarão.

Mecanismo de ação

A vitamina B₁₂ é necessária para duas principais reações bioquímicas em seres humanos.

Conversão de metil-FH₄ em FH₄. O papel da vitamina B₁₂ na síntese da coenzima folato está ilustrado na Figura 25.2. É através desses mecanismos que as atividades metabólicas da vitamina B₁₂ e do ácido fólico estão ligadas e implicadas na síntese de DNA. Também é através dessa via que o tratamento com folato/vitamina B₁₂ pode diminuir a concentração sérica de homocisteína. Como o aumento das concentrações de homocisteína pode ter efeitos vasculares deletérios (Cap. 23, Tabela 23.1), este fato pode ter um potencial terapêutico e implicações em saúde pública. A reação envolve a conversão tanto de metil-FH₄ a FH₄ como de homocisteína a metionina. A enzima responsável (*homocisteína-metionina metiltransferase*) requer vitamina B₁₂ como cofator e metil-FH₄ como doador de grupos metil. O grupo metil da metil-FH₄ é primeiramente transferido para a vitamina B₁₂ e depois à homocisteína para formar metionina (Fig. 25.2). A deficiência de vitamina B₁₂, então, aprisiona o folato na forma metil-FH₄ inativa, depletando assim as coenzimas folato poliglutamato necessárias para a síntese de DNA (ver anteriormente). A síntese de metionina dependente de vitamina B₁₂ também afeta a síntese de coenzimas folato poliglutamato por mecanismo adicional. O substrato preferido para a síntese de poliglutamato é o formil-FH₄, e a conversão de FH₄ a formil-FH₄ requer um doador de formato como a metionina.

Isomerização do metilmalonil-CoA em succinil-CoA. Esta reação de isomerização é parte de uma via na qual o propionato é convertido a succinato. Através desta via, o colesterol, os ácidos graxos de cadeia ímpar, alguns aminoácidos e a timina podem ser usados para gliconeogênese ou para a produção de energia via ciclo dos ácidos tricarboxílicos. Como a coenzima B₁₂ (ado-B₁₂) é um cofator essencial, o metilmalonil-CoA se acumula na deficiência de vitamina B₁₂. Isso distorce o padrão de síntese de ácidos graxos no tecido neural e pode ser a base da neuropatia decorrente de deficiência de vitamina B₁₂.

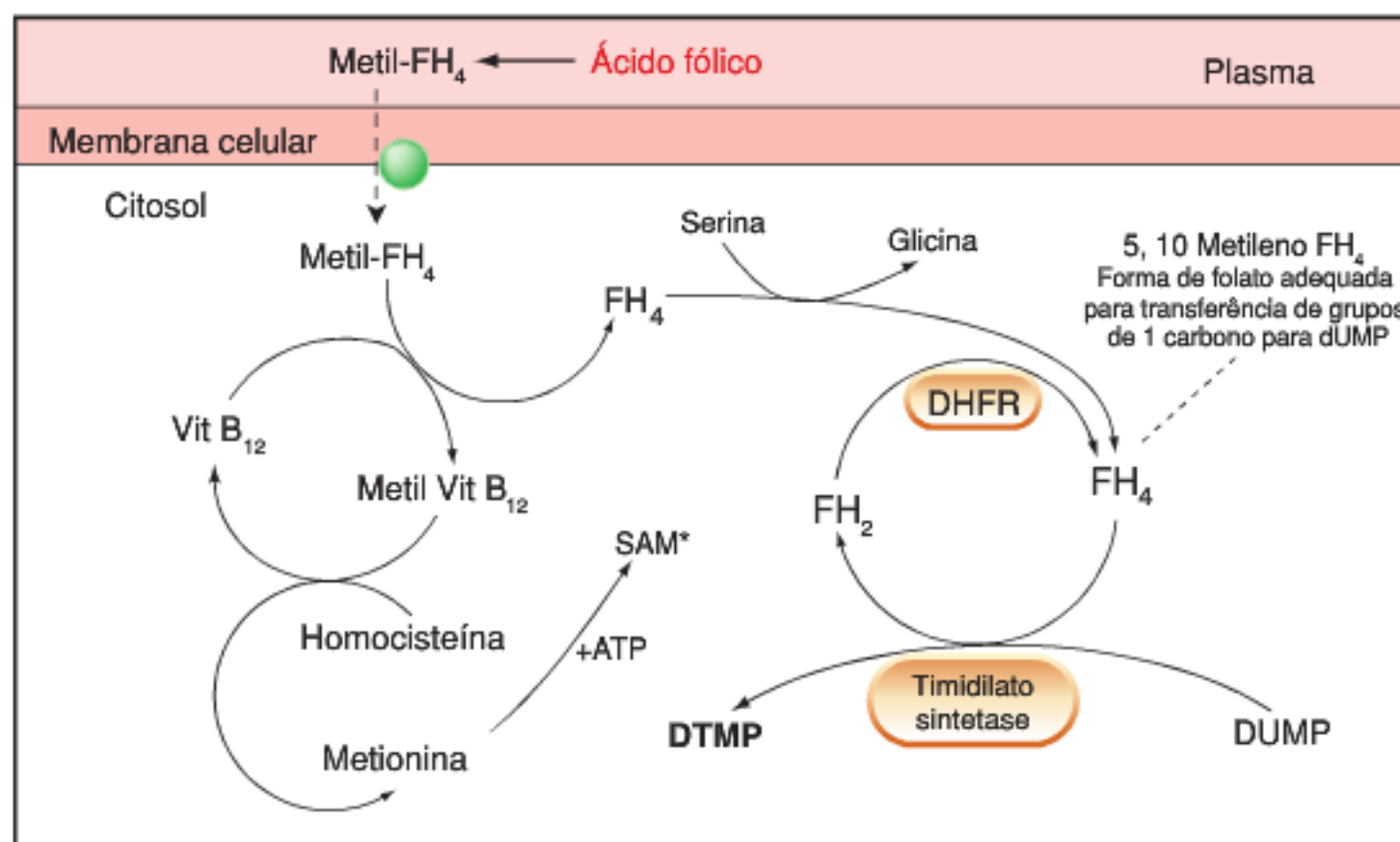


Fig. 25.2 Diagrama simplificado do papel do folato e da vitamina B₁₂ nas reações necessárias para a síntese final de timidilato. O metil-FH₄ entra nas células a partir do plasma via transportador. O grupo metil é transferido para a homocisteína para formar metionina via vitamina B₁₂, que se encontra ligada a uma metiltransferase (não mostrada). A metionina reage com o ATP formando S-adenosil metionina (SAM*), que é um doador universal de grupamentos metil para diversas reações, incluindo a metilação da citosina nas moléculas de DNA. O FH₄ funciona como carreador de unidades de 1 carbono, fornecendo o grupamento metil necessário para a conversão do 2'-desoxiuridilato monofosfato (DUMP) em 2'-desoxitimidilato monofosfato (DTMP) por ação da timidilato sintetase. Durante a transferência da unidade de 1 carbono, o FH₄ é oxidado originando FH₂, que deve ser reduzido pela di-hidrofolato redutase (DHFR) para FH₄ (antes que possa atuar novamente). A ação da timidilato sintetase é limitante na síntese de DNA. Observe que em todas as ações dos folatos, a forma poliglutamato é que é a mais ativa. DHFR, di-hidrofolato redutase; DTMP, timidilato monofosfato; DUMP, desoxiuridilato monofosfato.

Vitamina B₁₂ e ácido fólico



Tanto a vitamina B₁₂ como o ácido fólico são necessários para a síntese de DNA. As deficiências afetam particularmente a eritropoiese, causando anemia megaloblástica macrocítica.

Ácido fólico

- Ocorre captação ativa de ácido fólico pelas células e redução a tetra-hidrofolato (FH₄) pela di-hidrofolato redutase; glutamatos extras são então adicionados.
- O poliglutamato é um cofator (um transportador de unidades de um carbono) na síntese de purinas e pirimidinas (especialmente timidilato).

Vitamina B₁₂ (hidroxocobalamina)

- A vitamina B₁₂ requer fator intrínseco (uma glicoproteína) secretado por células parietais gástricas para absorção no íleo terminal.
- É armazenada no fígado.
- A vitamina B₁₂ é necessária para:
 - conversão de metil-FH₄ (forma inativa de FH₄) na forma ativa formil-FH₄, a qual, após a poliglutamação, constitui-se em cofator na síntese de purinas e pirimidinas (ver anteriormente).
 - isomerização do metilmalonil-CoA em succinil-CoA.
- A sua deficiência geralmente ocorre na anemia perniciosa, que resulta da má absorção causada pela ausência de fator intrínseco do estômago. Causa doença neurológica, bem como anemia.
- A vitamina B₁₂ é administrada por via parenteral para tratamento da anemia perniciosa.

Administração de vitamina B₁₂

Quando a vitamina B₁₂ é usada terapeuticamente (como **hidroxocobalamina**), sua administração é em geral feita por via parenteral⁴ porque, como explicado anteriormente, a deficiência de vitamina B₁₂ em geral é resultado de má absorção. Os pacientes com anemia perniciosa requerem tratamento por toda a vida. A hidroxocobalamina não causa efeitos adversos.

FATORES DE CRESCIMENTO HEMATOPOIÉTICOS

A cada 60 segundos, um ser humano precisa produzir cerca de 120 milhões de granulócitos e 150 milhões de eritrócitos, bem como numerosas células mononucleares e plaquetas. As células responsáveis por essa produtividade impressionante derivam de um número relativamente pequeno de células-tronco pluripotentes autorrenováveis geradas durante a embriogênese. A manutenção da hematopoiese requer, por um lado, um equilíbrio entre a autorrenovação das células-tronco e, por outro, a diferenciação nos diversos tipos de células sanguíneas. Os fatores envolvidos no controle deste

equilíbrio são os *fatores de crescimento hematopoiéticos*, que direcionam a divisão e maturação da progênie dessas células ao longo das oito linhagens de desenvolvimento possíveis (Fig. 25.3). Estes fatores de crescimento são citocinas, glicoproteínas altamente potentes que atuam em concentrações de 10⁻¹² a 10⁻¹⁰ mol/L. Elas estão presentes no plasma em concentrações muito baixas em condições basais, mas, mediante um estímulo, suas concentrações podem aumentar dentro de algumas horas em 1.000 vezes ou mais. A *eritropoietina* regula a linhagem eritrocitária, e o sinal para sua produção é a perda de sangue e/ou diminuição da tensão de oxigênio tecidual. Os *fatores estimulantes de colônias* (CSFs, do inglês, *colony stimulating factor*) regulam as divisões mieloides da linhagem leucocitária, e o principal estímulo para sua produção é infecção (ver também Cap. 6).

A eritropoietina recombinante (**epoetina**)⁵ e o CSF de granulócitos recombinante (**filgrastim**, **lenograstim**, **pegfilgrastim**) são usados clinicamente (ver adiante); a *trombopoietina* está disponível na forma recombinante, porém há preocupações sobre seu efeito na progressão de tumores (ela ativa uma proteína da superfície celular que é um produto oncogênico). Alguns dos outros fatores de crescimento hematopoiéticos (p. ex., interleucina-3, interleucina-5 e várias outras citocinas) são descritos no Capítulo 6.

ERITROPOIETINA

A eritropoietina é produzida nas células justatubulares no rim e também nos macrófagos; estimula as células progenitoras eritroides comprometidas a proliferar e produzir eritrócitos (Fig. 25.3). As eritropoietinas recombinantes humanas são utilizadas no tratamento de anemia sintomática causada por deficiência de eritropoietina. A **darbepoetina**, uma forma hiperglicosilada da epoetina, tem meia-vida mais prolongada e pode ser administrada a intervalos maiores; o **metoxi polietilenoglicol-epoetina beta** é outra preparação com meia-vida prolongada. A epoetina e a darbepoetina podem ser administradas via intravenosa ou subcutânea, com uma resposta maior após a injeção subcutânea e mais rápida após injeção intravenosa.

As epoetinas estão chegando ao final de seus períodos de proteção de patente e os primeiros produtos “biossimilares” foram recentemente licenciados; os usos não aprovados incluem seu uso no esporte (p. ex., “doping sanguíneo” em ciclistas) — ver Capítulo 58.

Efeitos adversos

Sintomas transitórios semelhantes aos da gripe são comuns. Hipertensão também é frequente e pode causar encefalopatia com cefaleia, desorientação e, às vezes, convulsões. Pode ocorrer deficiência de ferro, uma vez que mais ferro se torna necessário para suprir a eritropoiese aumentada. A viscosidade sanguínea aumenta à medida que o hematócrito (*i. e.*, a fração do sangue ocupada pelos eritrócitos) sobe, aumentando o risco de trombose, especialmente durante diálise. Há relatos raros de uma condição crônica devastadora conhecida como aplasia eritrocítica pura, relacionada ao desenvolvimento de anticorpos direcionados contra a eritropoietina.

Usos clínicos

A deficiência de ferro ou folato deve ser corrigida antes do início do tratamento. Geralmente são necessárias preparações parenterais de ferro (ver anteriormente). A hemoglobina deve ser monitorada e mantida na faixa de 10-12 g/dl para evitar os efeitos adversos descritos anteriormente. O uso clínico da epoetina é resumido no quadro clínico adiante.

⁴Pelo menos em países anglo-saxônicos; na França, são oralmente administradas altas doses de vitamina B₁₂ pra alcançar a absorção suficiente para a eficácia terapêutica apesar da ausência de fator intrínseco. Qualquer método é uma melhora da “dieta do fígado” de Minot & Murphy, em 1925, que exigia o consumo de enormes quantidades de fígado cru.

⁵O primeiro agente terapêutico a ser produzido pela tecnologia recombinante, por Amgen em 1989 — um grande sucesso comercial, levando à emergência de uma nova indústria biotecnológica.

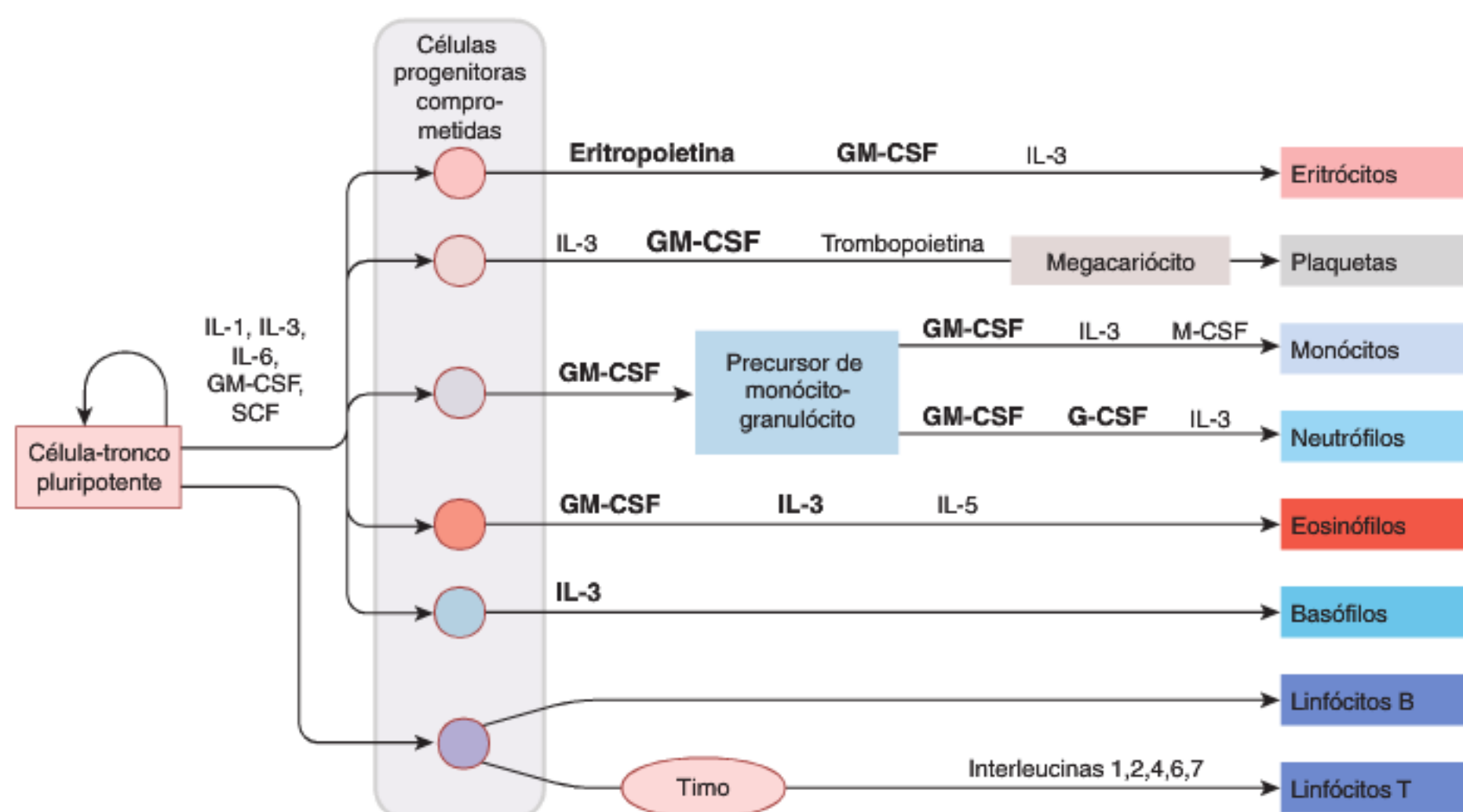


Fig. 25.3 Fatores de crescimento hematopoiéticos na diferenciação de células sanguíneas. Vários dos fatores mostrados em negrito encontram-se disponíveis para uso clínico (ver texto). A maioria das células T geradas no timo morre por apoptose; aquelas que emergem são células T CD4 ou CD8. As cores usadas para as células sanguíneas maduras refletem sua aparência em preparações reveladas com corantes comuns (e pelas quais algumas foram denominadas). CSF, fator estimulante de colônias (*colony-stimulating factor*); G-CSF, CSF de granulócitos; GM-CSF, CSF de granulócitos-macrófagos; IL-1, interleucina-1; IL-3, interleucina-3 ou multi-CSF; M-CSF, CSF de macrófagos; SCF (*stem cell factor*), fator de células-tronco (Cap. 6).

FATORES ESTIMULANTES DE COLÔNIAS (CSFS)

Os CSFs são citocinas que estimulam a formação de colônias em maturação de leucócitos, observáveis em culturas de tecido. Eles não só estimulam células progenitoras comprometidas específicas a proliferar (Fig. 25.3), mas também promovem diferenciação irreversível. As células precursoras responsivas possuem receptores de membrana para CSFs específicos e podem expressar receptores para mais de um fator, permitindo assim interações colaborativas entre fatores.

O CSF de granulócitos é produzido principalmente por monócitos, fibroblastos e células endoteliais, e controla primariamente o desenvolvimento dos neutrófilos, aumentando sua proliferação e maturação, estimulando sua liberação dos *pools* de armazenamento na medula óssea e incrementando sua função. As formas recombinantes (**filgrastim**, que não é glicosilado, e o **lenograstim** glicosilado) são usadas terapêuticamente. O **pegfilgrastim** é um derivado do filgrastim conjugado com polietilenoglicol ("peguilado"), que tem o efeito de prolongar sua duração de ação.

A **trombopoietina**, originada em fígado e rins, estimula a proliferação e maturação dos megacariócitos para formar as plaquetas. A trombopoietina recombinante não é usada clinicamente.

Administração e efeitos adversos

O filgrastim e o lenograstim são administrados por via subcutânea ou por infusão intravenosa. O pegfilgrastim é administrado via subcutânea. Efeitos gastrointestinais, febre, dor óssea, mialgia e *rash* cutâneo são efeitos adversos reconhecidos; efeitos menos frequentes incluem infiltrações pulmonares e aumento do fígado ou do baço.

ANEMIA HEMOLÍTICA

A anemia associada com aumento da destruição de eritrócitos pode decorrer de causas genéticas (p. ex., doença falciforme, talassemia) ou de uma variedade de causas não genéticas,

Fatores de crescimento hematopoiéticos

Eritropoietina

- Regula a produção de eritrócitos.
- É administrada por vias intravenosa, subcutânea ou intraperitoneal.
- Pode causar sintomas transitórios semelhantes aos da gripe, hipertensão, deficiência de ferro e aumento da viscosidade sanguínea.
- Encontra-se disponível como epoietina para tratamento de pacientes com anemia causada por insuficiência renal crônica.

Fator estimulante do crescimento de colônias de granulócitos

- Estimula os progenitores neutrofilicos
- Está disponível como **filgrastim**, **pegfilgrastim** ou **lenograstim**; é administrado parenteralmente.

Usos clínicos da epoietina

- Anemia da *insuficiência renal* crônica.
- Anemia durante *quimioterapia* antineoplásica.
- Prevenção de anemia associada à *prematuridade* (são usadas formulações sem preservantes, pois o álcool benzílico, que era utilizado como preservativo, foi associado a uma síndrome tóxica fatal em neonatos).
- Para aumentar o rendimento de sangue autólogo antes da *doação de sangue*.
- Anemia da *AIDS* (exacerbada pela *zidovudina*).
- Anemia de *doenças inflamatórias crônicas*, como a artrite reumatoide (em investigação).

Usos clínicos dos fatores estimulantes de colônias

Os fatores estimulantes de colônias são utilizados em centros especializados:

- Para reduzir a gravidade/duração da neutropenia induzida por fármacos citotóxicos durante:
 - quimioterapia intensiva com necessidade de resgate o com medula óssea autóloga
 - após transplante de medula óssea.
- Para coleta de células progenitoras.
- Para expandir o número de células progenitoras coletadas *ex vivo* antes de sua reinfusão.
- Para neutropenia persistente em infecção avançada pelo HIV.
- Na anemia aplástica.

como autoimunidade, infecções ou reações adversas causadas por fármacos.

▼ A hemoglobina adulta (hemoglobina A) contém duas cadeias globina α e duas β . A causa da anemia falciforme é uma mutação no gene que codifica para a cadeia de globina β , resultando na substituição de um único aminoácido. Quando desoxigenada, a hemoglobina anormal (hemoglobina S) pode polimerizar-se, alterando as propriedades físicas dos eritrócitos (que se deformam assumindo uma forma de “foice”, daí o nome) e danificando as membranas celulares. Isso pode bloquear a microcirculação, causando crises dolorosas, e a hemólise pode causar a redução da disponibilidade de óxido nítrico (Cap. 20). A polimerização é significativamente reduzida quando estão presentes outras formas de hemoglobina. Quase 100% da hemoglobina encontra-se na forma de hemoglobina A, em indivíduos adultos de origem africana (ou europeia), porém em alguns grupos étnicos (da Arábia Saudita), a hemoglobina fetal (hemoglobina F, que contém duas cadeias de globina α e duas de globina γ) persiste até a idade adulta. Caso herdem o gene da anemia falciforme, tais indivíduos sofrem de uma forma mais branda da doença. Já que todos os adultos possuem o gene para fabricar a globina γ , uma maneira de ativá-lo novamente pode atenuar o curso da doença.

A hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) é uma forma rara e antigamente sem tratamento de anemia hemolítica causada pela expansão clonal das células germinativas hematopoiéticas com mutações somáticas no gene *PIG-A* ligado ao cromossomo X. Essa mutação impede a formação do glicofosfatidilinositol (GPI) que ancora muitas proteínas à superfície celular. A HPN é caracterizada por hemólise, devida à ausência de uma proteína acoplada à GPI, proteína CD59, a qual bloqueia a formação do complexo terminal do complemento (complexo de ataque à membrana) na superfície celular. Além da anemia, os pacientes com HPN apresentam outros distúrbios, como trombose, crises de dores abdominais e hipertensão pulmonar (Cap. 22).

O **eculizumabe**, atualmente licenciado para uso clínico,* é um anticorpo monoclonal humanizado que bloqueia a proteína terminal C5 do complemento (Cap. 17). Em um teste controlado e duplo-cego realizado em 87 pacientes, o tratamento com o eculizumabe reduziu drasticamente a hemólise e a necessidade de transfusão durante 6 meses de tratamento (Fig. 25.4). Os pacientes devem ser protegidos contra infecção meningocócica antes do tratamento. É administrado por infusão intravenosa semanalmente durante 4 semanas e, depois, aproximadamente a cada 2 semanas. Os efeitos adversos graves incluem infecção, particularmente, infecção meningocócica, mas são incomuns. Os efeitos adversos comuns incluem cefaleia e lombalgia.

*Nota da Revisão Científica: O fármaco não consta da lista DCB da Anvisa, nem está atualmente disponível para uso clínico no Brasil. Recomenda-se ao leitor interessado o artigo de Braga WMT & Masumoto CM 2009 (Prática Hospitalar 66:16-19) em <http://www.praticahospitalar.com.br/pratica%2066/pdf/03.pdf> (acessado em julho de 2011).

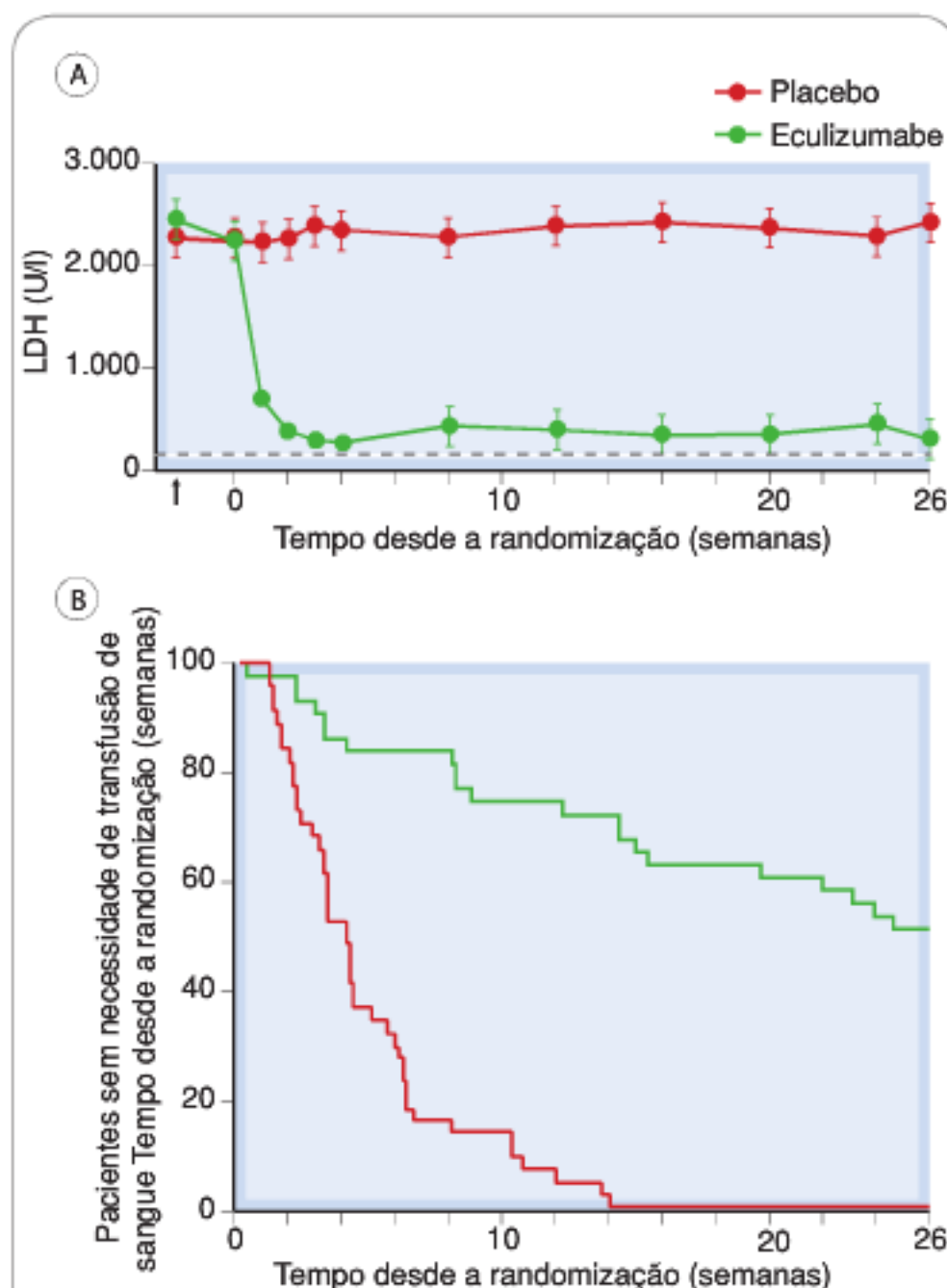


Fig. 25.4 Efeito do eculizumabe em pacientes com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN). **[A]** Efeito na atividade da lactato desidrogenase (LDH) plasmática, um indicador de hemólise. A linha tracejada horizontal mostra o limite superior da atividade normal. A seta mostra o nível basal no ensaio (n = 44 no grupo placebo, n = 43 no grupo eculizumabe, $P < 0,001$). **[B]** Curvas de Kaplan-Meier para o tempo da primeira transfusão durante o tratamento para os mesmos pacientes mostrados em **[A]** ($P < 0,001$). (Redesenhado de Hillmen et al. 2006 NEJM 355: 1233-43.)

Para a maioria das anemias hemolíticas, o tratamento é sintomático (p. ex., analgesia para as crises de dor em pacientes com doença falciforme) e de suporte (p. ex., atenção para o equilíbrio hídrico, oxigenoterapia, transfusão sanguínea quando essencial, tratamento para a sobrecarga de ferro, fornecimento de folato adequado para dar suporte ao aumento da renovação (*turnover*) dos eritrócitos e, em alguns casos, antibióticos e imunização). A anemia hemolítica aguda associada a autoanticorpos pode responder a tratamento com glicocorticoides (Cap. 32).

HIDROXICARBAMIDA

A **hidroxicarbamida** (previamente conhecida como hidroxiureia)** é um fármaco citotóxico que vem sendo utilizado há décadas para reduzir a contagem de plaquetas e eritrócitos em pacientes com *policitemia rubra vera* (uma anomalia mieloproliferativa que afeta principalmente a linhagem de hemácias) ou para o tratamento de leucemia mieloide crônica. Ela desvia a produção de hemoglobina S para hemoglobina F (para maiores detalhes, ver Platt, 2008). Em um teste aleatório (randomizado) e controlado em 499 adultos com anemia falciforme, a hidroxicarbamida amenizou o curso clínico da doença com menos

**Nota da Revisão Científica: “Hidroxiureia” é como a Anvisa registra o nome desse fármaco no Brasil.

crises dolorosas e menor necessidade de transfusão. Não houve efeitos adversos graves, porém a segurança em longo prazo é incerta (Charache *et al.*, 1995).

Mecanismo de ação

A hidroxycarbamida inibe a síntese de DNA por inibição da *ribonucleotídeo redutase* e é específica para a fase S (Cap. 5). Consequentemente, é relativamente seletiva para as hemácias em rápida divisão e reduz a produção dessas células contendo hemoglobina S, ao mesmo tempo que favorece a produção de hemácias com alta concentração de hemoglobina F (células F em rápida divisão). O metabolismo da hidroxycarbamida gera óxido nítrico, que pode contribuir para seu efeito benéfico na doença falciforme. Parte do seu efeito benéfico na redução das crises dolorosas pode estar relacionado aos efeitos anti-inflamatórios secundários à sua ação citotóxica.

Administração e efeitos adversos

A hidroxycarbamida é administrada oralmente uma vez ao dia em uma dose diária mais baixa do que a utilizada para o tratamento de doenças malignas; doses reduzidas são utilizadas em pacientes com função renal comprometida. A contagem de elementos figurados do sangue e a hemoglobina F são monitoradas e a dose é ajustada apropriadamente. Uma vez estabilizadas, o tratamento pode ser mantido indefinidamente.

Os efeitos adversos mais comuns são mielossupressão, náuseas e *rashes*. Durante o tratamento de distúrbios mieloproliferativos ocorreram leucemias secundárias, porém não se sabe se os eventos se relacionam com o fármaco ou são parte integrante da história natural desses distúrbios. Estudos em animais demonstraram teratogenicidade e potenciais efeitos adversos sobre a espermatogênese.

REFERÊNCIAS E LEITURA ADICIONAL

Geral

- Fishbane, S., 2009. Erythropoiesis-stimulating agent treatment with full anemia correction: a new perspective. *Kidney Int.* 75, 358–365.
- Fishman, S.M., Christian, P., West, K.P., 2000. The role of vitamins in the prevention and control of anaemia. *Public Health Nutr.* 3, 125–150.
- Hoelzer, D., 1997. Haemopoietic growth factors—not whether, but when and where. *N. Engl. J. Med.* 336, 1822–1824. (*Comentário editorial instrutivo*)
- Kurzrock, R., 2005. Thrombopoietic factors in chronic bone marrow failure states: the platelet problem revisited. *Clin. Cancer Res.* 11, 1361–1367. (*Progresso lento*)

Ferro e deficiência de ferro

- Andrews, N.C., 1999. Disorders of iron metabolism. *N. Engl. J. Med.* 341, 1986–1995.
- Provan, D., Weatherall, D., 2000. Red cells, II: acquired anaemias and polycythaemia. *Lancet* 355, 1260–1268.
- Toh, B.-H., van Driel, I.R., Gleeson, P.A., 1997. Pernicious anaemia. *N. Engl. J. Med.* 337, 1441–1448. (*Imunopatogênese da anemia perniciosa; excelentes figuras*)

Ácido fólico e vitamina B₁₂ e suas deficiências

- Botto, L.D., Lisi, A., Robert-Gnansia, E., et al., 2005. International retrospective cohort study of neural tube defects in relation to folic acid recommendations: are the recommendations working? *Br. Med. J.* 330, 571–573. (*Não tão bem quanto seria de se esperar*)

- Refsum, H., 2001. Folate, vitamin, B₁₂ and homocysteine in relation to birth defects and pregnancy outcome. *Br. J. Nutr.* 85 (Suppl. 2), S109–S113.

Fatores estimulantes de colônias

- Lieschke, G.J., Burges, A.W., 1992. Granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *N. Engl. J. Med.* 327, 1–35, 99–106. (*Revisões abrangentes que valem a pena ser lidas*)
- Mohle, R., Kanz, L., 2007. Hematopoietic growth factors for hematopoietic stem cell mobilization and expansion. *Semin. Hematol.* 44, 193–202.

Anemias hemolíticas

- Charache, S., Terrin, M.L., Moore, R.D., et al., 1995. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle-cell-anemia. *N. Engl. J. Med.* 332, 1317–1322. (*Teste importante, aleatório (randomizado) e controlado que evidencia a eficácia e segurança após um acompanhamento médio de 21 meses*)
- Hillmen, P., Young, N.S., Schubert, J., et al., 2006. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N. Engl. J. Med.* 355, 1233–1243. (*O eculizumabe é uma terapia eficaz para HPN*)
- Platt, O.S., 2008. Hydroxyurea for the treatment of sickle cell anaemia. *N. Engl. J. Med.* 358, 1362–1369. (*Vinheta clínica e discussão sobre essa forma de tratamento*)

26

Fármacos anti-inflamatórios e imunossupressores

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Este capítulo trata dos fármacos usados no tratamento de distúrbios inflamatórios e imunológicos. Ainda que geralmente associada a doenças como a artrite reumatoide, tornou-se claro que a inflamação forma um componente significativo de muitas, se não a maioria, das doenças encontradas na clínica e, conseqüentemente, os anti-inflamatórios são extensamente empregados em virtualmente todos os ramos da medicina.

Os principais fármacos usados para tratar a inflamação podem (de maneira um pouco arbitrária) ser divididos em três grupos principais:

- Fármacos que inibem a enzima ciclo-oxigenase — os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e os coxibes.
- Fármacos antirreumáticos — os antirreumáticos modificadores da doença (ARMDs), incluindo alguns imunossupressores.
- Os novos fármacos anticitocinas e outros agentes biológicos.

Descrevemos primeiramente os efeitos terapêuticos, mecanismos de ação e efeitos indesejáveis comuns a todos os AINEs e estudamos, com um pouco mais de detalhe, a aspirina, o paracetamol e os fármacos seletivos para a ciclo-oxigenase (COX)-2. Os fármacos antirreumáticos compreendem um grupo heterogêneo, muitos cujo mecanismo de ação é desconhecido. Estes incluem fármacos imunossupressores que também são utilizados para prevenir a rejeição de transplantes de órgãos. Os glicocorticoides são descritos no Capítulo 32, mas são discutidos brevemente neste capítulo. Fazemos considerações sobre os agentes biológicos de última geração que estão revolucionando o tratamento em muitos casos de doença grave. Por fim, consideramos os fármacos que não se encaixam facilmente nessas categorias: aqueles usados no tratamento da gota e os antagonistas dos receptores H_1 da histamina, usados em afecções alérgicas agudas.

INIBIDORES DA CICLO-OXIGENASE

Este grupo compreende os AINEs¹ “tradicionais” (no sentido histórico), assim como os novos coxibes que são mais seletivos para a COX-2 (ver adiante). Estes fármacos algumas vezes chamados *fármacos semelhantes à aspirina*, ou *analgésicos antipiréticos*, estão entre os mais largamente usados de todos os agentes. Atualmente há mais de 50 AINEs diferentes no mercado mundial; alguns exemplos atuais estão relacionados na Tabela 26.1 e algumas estruturas estão na Figura 26.1. Esses fármacos proporcionam alívio sintomático de dor e

edema em artropatia crônica, como ocorre na osteoartrite e na artrite reumatoide, assim como em afecções inflamatórias mais agudas, como fraturas, entorses, traumas esportivos e outras lesões de partes moles. Eles são também úteis no tratamento de dores pós-operatórias, odontológicas e menstruais, e para o alívio de cefaleias e enxaqueca. Vários AINEs estão à disposição para venda livre e são amplamente usados para outros tipos de dores menores. Há muitas formulações diferentes disponíveis de AINEs, incluindo comprimidos, injeções e géis. Praticamente todos esses fármacos, em especial os AINEs “clássicos”, podem causar efeitos indesejáveis significativos, especialmente em idosos. Agentes mais modernos têm menos ações adversas.

Ainda que haja diferenças entre AINEs individuais, sua ação farmacológica primária está relacionada com sua habilidade compartilhada de inibir a enzima COX de ácidos graxos, inibindo desse modo a produção de prostaglandinas e tromboxanos (Cap. 17). Há duas isoformas comuns dessa enzima — COX-1 e COX-2. Existe também a possibilidade da existência de outras enzimas COX que podem gerar prostaglandinas, mas tais entidades ainda não foram completamente caracterizadas. Mesmo que COX-1 e COX-2 estejam estreitamente relacionadas (mais de 60% de identidade de sequências) e catalisem a mesma reação, está claro que há importantes diferenças entre a expressão e a função dessas duas isoformas. A COX-1 é uma enzima *constitutiva* expressa na maioria dos tecidos, inclusive nas plaquetas do sangue. Desempenha funções de “manutenção” no organismo, estando envolvida na homeostase dos tecidos, e é responsável pela produção de prostaglandinas com funções, por exemplo, em citoproteção gástrica (Cap. 29), agregação plaquetária (Cap. 24), autorregulação do fluxo sanguíneo renal (Cap. 28) e no início do parto (Cap. 34).

Em contraposição, a COX-2 é *induzida* nas células inflamatórias quando sofrem lesão ou infecção, ou quando são ativadas, por exemplo, pelas citocinas inflamatórias — interleucina (IL)-1 e fator de necrose tumoral (TNF, do inglês, *tumour necrosis factor*)- α (Cap. 17). Deste modo, a isoforma COX-2 é sobretudo responsável pela produção dos mediadores prostanoide da inflamação (Vane & Botting, 2001), embora haja algumas exceções significativas. Por exemplo, há uma quantidade considerável de COX-2 “constitutiva” no sistema nervoso central (SNC) e em alguns outros tecidos, embora sua função nesses locais ainda não esteja completamente esclarecida.

A maioria dos AINEs “tradicionais” inibe tanto a COX-1 como a COX-2, embora variem no grau em que inibem cada isoforma. Acredita-se que a ação anti-inflamatória (e provavelmente a maioria das ações analgésicas e antipiréticas) dos AINEs esteja relacionada à inibição de COX-2, enquanto seus efeitos indesejáveis — particularmente os que afetam o trato gastrointestinal — resultem predominantemente de sua inibição de COX-1. Compostos com ação inibitória seletiva sobre COX-2 estão atualmente em uso clínico, mas conquanto esses fármacos apresentem menos efeitos adversos gastrointestinais, não estão nem perto de serem tão bem tolerados como era esperado. Em parte, isso ocorre devido ao fato de muitos pacientes que utilizam esses fármacos já terem estado expostos a inibidores menos seletivos e já terem sofrido certo comprometimento gastrointestinal. Dado que a COX-2 parece ser importante para a cura e resolução da inflamação, podem-se antecipar os problemas que ainda

¹Aqui, utilizamos o termo AINEs para incluir os coxibes, porém isso não é uma convenção sempre seguida na literatura.

Tabela 26.1 Comparação entre alguns anti-inflamatórios comuns, inibidores da ciclo-oxigenase

Fármaco	Tipo	Indicações	Seletividade para a isoforma de COX	Comentários
Aceclofenaco	Fenilacetato	AR, OA, EA		
Acemetacina	Éster indólico	DR, OA, ME, PO		Éster da indometacina
Ácido mefenâmico	Fenamato	AR, OA, PO, D		Atividade moderada
Ácido tiaprofênico	Propionato	AR, OA, ME		
Ácido tolfenâmico	Fenamato	C&E		
Aspirina	Salicilato		Fracamente seletiva para COX-1	Principal uso isoladamente é cardiovascular Componente de muitas preparações SPM
Azapropazona	Pirazolônico	DR, EA, G		Usada quando outros fármacos falharam Efeitos gastrintestinais graves
Celecoxibe	Coxibe	AR, OA, EA, C&E	Moderadamente seletivo para COX-2	Menos efeitos gastrintestinais
Cetoprofeno	Propionato	AR, OA, G, ME, PO		Adequado para doença leve
Cetorolaco	Pirrolizina	PO	Altamente seletivo para COX-1	
Dexibuprofeno	Propionato	OA, ME, D, C&E		Enantiômero ativo do ibuprofeno
Dexcetoprofeno	Propionato	PO, D, C&E		Isômero do cetoprofeno
Diclofenaco	Fenilacetato	AR, OA, G, ME, PO	Fracamente seletivo para COX-2	Potência moderada
Etodolaco	Piranocarboxilato	AR, OA		Possivelmente menos efeitos gastrintestinais
Etoricoxibe	Coxibe	AR, OA, G	Altamente seletivo para COX-2	
Fembufeno	Propionato	AR, OA, ME		
Fenoprofeno	Propionato	AR, OA, ME, PO	Não seletivo	Pró-fármaco ativado no fígado
Flurbiprofeno	Propionato	AR, OA, ME, PO, D, C&E	Altamente seletivo para COX-1	
Ibuprofeno	Propionato	AR, OA, ME, PO, D, C&E	Fracamente seletivo para COX-1	Adequado para crianças
Indometacina	Indol	AR, OA, G, ME, PO, D	Fracamente seletiva para COX-1	Adequada para doença moderada a intensa
Meloxicam	Oxicana	AR, OA, EA		Possivelmente menos efeitos gastrintestinais
Nabumetona	Naftilalcanona	AR, OA		Pró-fármaco ativado no fígado
Naproxeno	Propionato	AR, OA, G, ME, PO, D	Fracamente seletivo para COX-1	
Parecoxibe	Coxibe	PO		Pró-fármaco ativado no fígado
Piroxicam	Oxicana	AR, OA, G, ME, PO	Fracamente seletivo para COX-2	
Sulindaco	Indeno	AR, OA, G, ME	Fracamente seletivo para COX-2	Pró-fármaco
Tenoxicam	Oxicana	AR, OA, ME		

AR, artrite reumatoide; C&E, cefaleia e enxaqueca; D, dismenorreia; DR, doença reumática; EA, espondilite anquilosante; G, gota aguda; ME, lesões musculoesqueléticas e dor; OA, osteoartrite; PO, dor pós-operatória; SPM, sem prescrição médica.

(Dados do British Medical Formulary and Warner T D, Mitchell J A 2004 FASEB J 18: 790-804.)

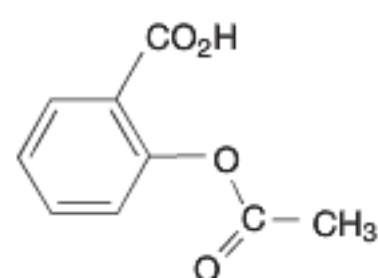
podem vir a ocorrer. Também existe uma preocupação sobre os efeitos cardiovasculares de todos os AINEs quando esses são utilizados por longos períodos (ver adiante). Algumas observações sobre a seletividade relativa de alguns AINEs atualmente disponíveis e coxibes são dadas na Tabela 26.1.

▼ Conquanto de modo geral as ações farmacológicas dos AINEs sejam similares (embora haja diferenças acentuadas de toxicidade e de grau de tolerância do paciente), há exceções. A **aspirina** tem outras ações farmacológicas qualitativamente diferentes (ver adiante), e o **paracetamol** é uma interessante exceção ao “estereótipo” geral dos AINEs. Apesar de excelente analgésico e antipirético, sua atividade anti-inflamatória é discreta e parece estar restrita a alguns casos especiais (p. ex., inflamação após extração dentária; ver Skjelbred *et al.*, 1984).

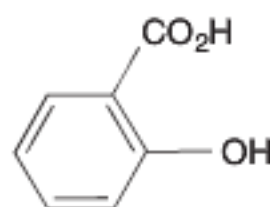
Demonstrou-se que o paracetamol inibe a biossíntese de prostaglandinas em algumas condições experimentais (p. ex., durante a febre), mas não em outras. As principais ações farmacológicas e os efeitos colaterais comuns dos AINEs estão descritos adiante, seguidos por uma discussão mais detalhada sobre a aspirina e o paracetamol e um apanhado sobre a farmacologia dos inibidores seletivos de COX-2.

MECANISMO DE AÇÃO

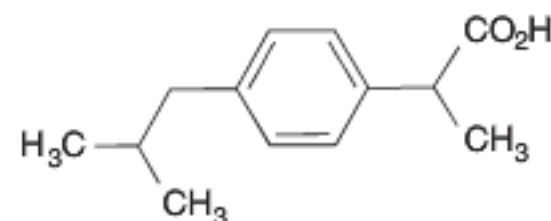
Vane e colaboradores estabeleceram, em 1971, que as principais ações dos AINEs eram efetuadas através da inibição da oxidação do ácido araquidônico pelas COXs de ácidos graxos (Fig. 26.2).



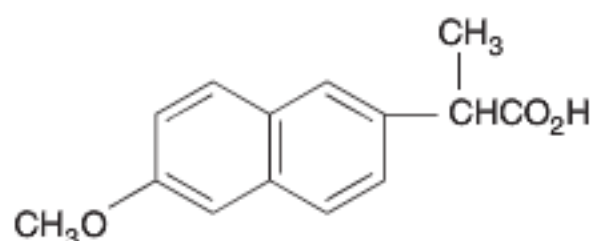
Aspirina
(Ácido acetilsalicílico)



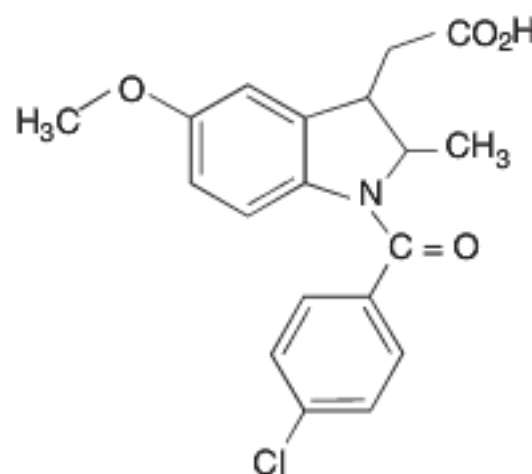
Ácido salicílico



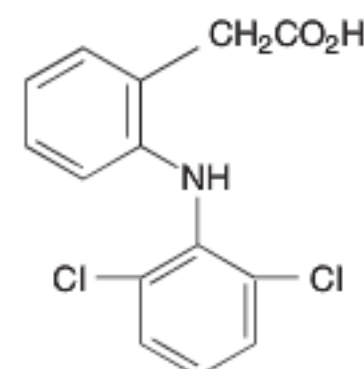
Ibuprofeno



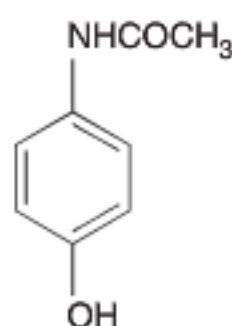
Naproxeno



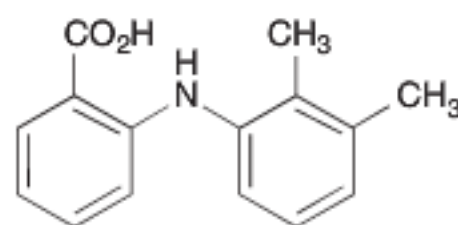
Indometacina



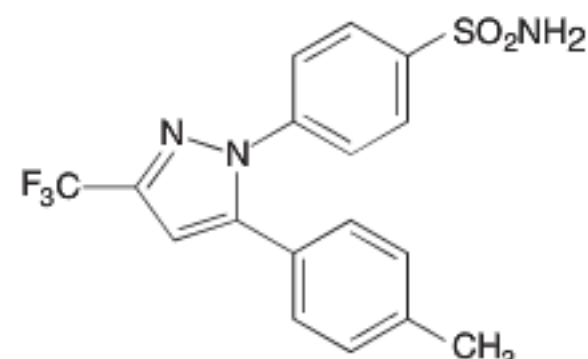
Diclofenaco



Paracetamol



Ácido mefenâmico



Celecoxibe

Fig. 26.1 Características estruturais significativas de alguns anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e coxibes. A aspirina contém um grupamento acetil que é responsável pela inativação da enzima COX. O ácido salicílico é o produto final quando a aspirina é desacetilada. Estranhamente apresenta atividade anti-inflamatória própria. O paracetamol é um agente analgésico de uso comum, também de estrutura simples. Os AINEs mais "clássicos" são ácidos carboxílicos. Os coxibes (o exemplo aqui mostrado é o celecoxibe), entretanto, geralmente contêm grupamentos sulfonamida ou sulfona, que são importantes na seletividade da molécula, pois impedem o acesso ao canal hidrofóbico da enzima COX-1 (Fig. 26.2).

Inibidores da ciclo-oxigenase

Esses fármacos têm três efeitos terapêuticos principais, fundamentados na supressão da síntese de prostanoídes em células inflamatórias por inibição da isoforma ciclo-oxigenase (COX)-2 da COX do ácido araquidônico. São os seguintes:

- **Efeito anti-inflamatório:** a diminuição da prostaglandina E_2 e da prostaciclina reduz a vasodilatação e, indiretamente, o edema. O acúmulo de células inflamatórias não sofre redução direta.
- **Efeito analgésico:** diminuição da geração de prostaglandinas significa menos sensibilização de terminações nervosas nociceptivas aos mediadores inflamatórios, como a bradicinina e a 5-hidroxitriptamina. O alívio da cefaleia provavelmente

decorre da diminuição da vasodilatação mediada pelas prostaglandinas.

- **Efeito antipirético:** no sistema nervoso central a interleucina-1 libera prostaglandinas, que elevam o ponto de ajuste hipotalâmico para o controle da temperatura, causando assim, febre. Os AINEs impedem este mecanismo.

AINEs importantes são **aspirina**, **ibuprofeno**, **naproxeno**, **indometacina**, **piroxicam** e **paracetamol**. Agentes mais modernos com inibição mais seletiva de COX-2 (e, desse modo com menos efeitos adversos sobre o trato gastrointestinal) incluem **celecoxibe** e **etoricoxibe**.

▼ Estas são enzimas bifuncionais, com duas atividades catalíticas distintas. A primeira, a etapa dioxigenase, incorpora duas moléculas de oxigênio à cadeia araquidônica (ou outro substrato de ácido graxo) em C11 e C15, dando origem ao intermediário endoperoxídeo altamente instável PGG_2 , com um grupo hidroperoxi em C15. Uma segunda função da enzima, a peroxi-

xidase, faz a conversão da PGG_2 a PGH_2 com um grupo hidroxila em C15 (Cap. 17) que pode então ser convertido em outros prostanoídes por distintas enzimas (isomerases, redutases ou sintases), conforme o tipo celular considerado. A COX-1 e a COX-2 são enzimas contendo heme que existem em forma de homodímeros anexados a membranas intracelulares. As isoform-

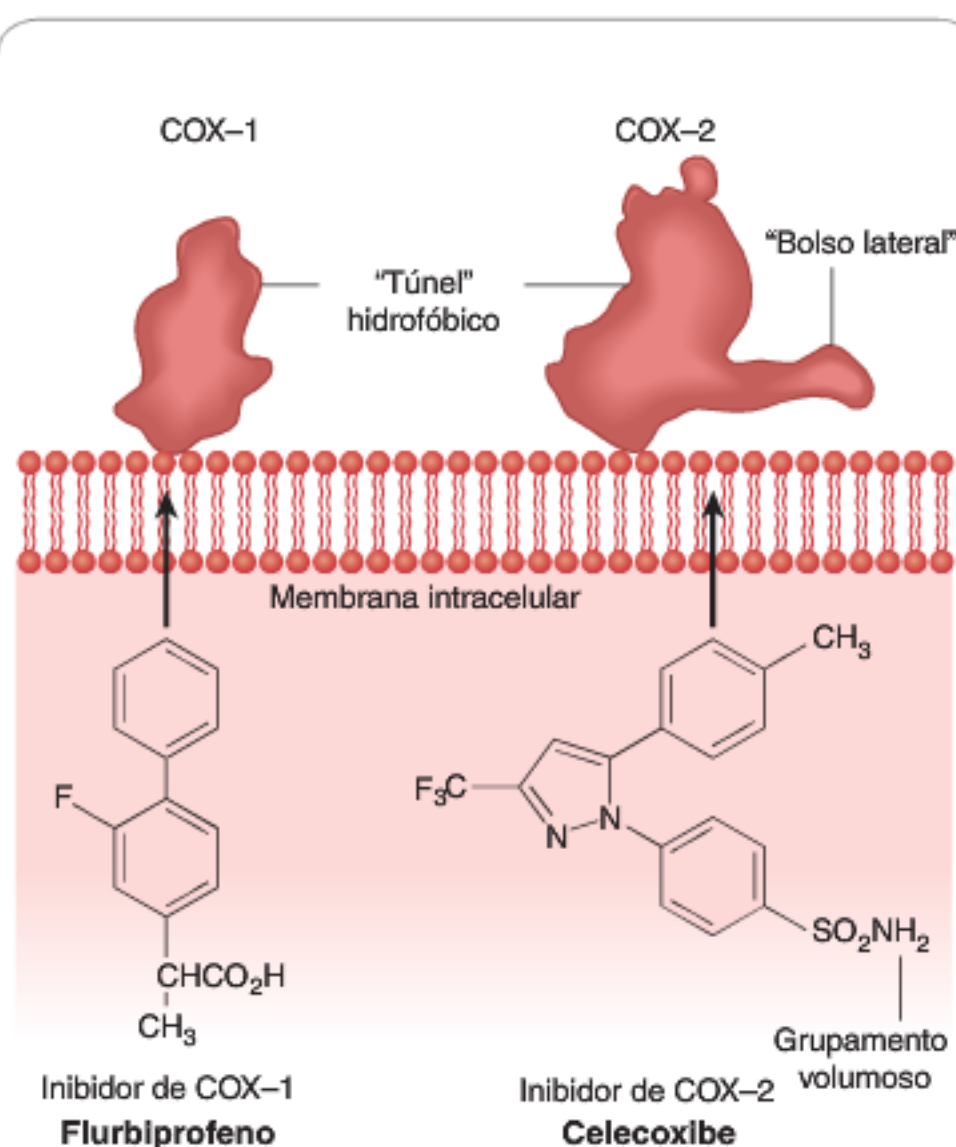


Fig. 26.2 Diagrama esquemático comparando os sítios de ligação da ciclo-oxigenase (COX)-1 e COX-2.

O desenho mostra as diferenças nos sítios de ligação dos AINEs nas duas isoformas. Observe que o sítio de ligação da COX-2 caracteriza-se por um "bolso lateral" que pode acomodar grupos volumosos, tais como o grupo sulfonamida do celecoxibe, o que impediria seu acesso ao sítio COX-1. Outros AINEs, como o flurbiprofeno (mostrado aqui), podem entrar no sítio ativo de qualquer das duas enzimas. (Baseado em Luong *et al.* 1996 Nat Struct Biol 3:927-933.)

mas são estruturalmente semelhantes; ambas contêm um canal hidrofóbico no qual se ancoram o ácido araquidônico ou outros substratos de ácidos graxos para que a reação de oxigenação possa prosseguir.

A maioria dos AINEs inibe apenas a reação inicial de dioxigenação. Em geral são inibidores "competitivos reversíveis", mas há diferenças em sua velocidade de reação. Normalmente, estes fármacos inibem a COX-1 rapidamente, mas a inibição de COX-2 é mais dependente do tempo e a inibição costuma ser irreversível. Para bloquear as enzimas, os AINEs penetram no canal hidrofóbico, formando pontes de hidrogênio com um resíduo de arginina na posição 120, impedindo, desse modo, que os substratos (ácidos graxos) entrem no domínio catalítico. No entanto, a alteração de um único aminoácido (isoleucina por valina na posição 523) na estrutura da entrada deste canal na COX-2 forma um bolso lateral volumoso que não é encontrado na COX-1. Isto é importante para compreender por que alguns fármacos, especialmente aqueles com grupos laterais grandes contendo enxofre, são mais seletivos para a isoforma COX-2 (Fig. 26.2). A aspirina, contudo, é uma anomalia. Entra no sítio ativo, acetila uma serina na posição 530 e inativa a COX irreversivelmente. Esta é a base para os prolongados efeitos da aspirina sobre plaquetas (ver adiante).

Além da inibição da COX, outras ações podem contribuir para os efeitos anti-inflamatórios de alguns AINEs. Os radicais reativos de oxigênio produzidos por neutrófilos e macrófagos estão implicados na lesão tecidual em algumas afecções, e alguns AINEs (p. ex., **sulindaco**) têm efeito remo-

vedor (*scavenging*) de radicais de oxigênio, bem como atividade inibitória da COX, e assim podem diminuir a lesão tecidual. A aspirina também inibe a expressão do fator de transcrição NFκB (Cap. 3), que tem papel-chave na transcrição dos genes de mediadores inflamatórios.

EFEITOS FARMACOLÓGICOS

Todos os AINEs têm efeitos muito semelhantes aos da aspirina, o arquétipo dos AINEs, que foi introduzida em clínica médica nos anos 1890. O perfil farmacológico principal desses fármacos está no quadro clínico.

EFEITOS TERAPÊUTICOS

EFEITOS ANTI-INFLAMATÓRIOS

Como descrito no Capítulo 17, muitos mediadores coordenam as reações inflamatórias e alérgicas. Os AINEs reduzem principalmente aqueles componentes da resposta inflamatória e imunológica em que as prostaglandinas, principalmente as derivadas de COX-2, desempenham um papel significativo. Entre esses componentes estão:

- **vasodilatação** (por redução da síntese de prostaglandinas vasodilatadoras)
- **edema** (por ação indireta: a vasodilatação facilita e potencializa a ação de mediadores como a histamina, que aumentam a permeabilidade de vênulas pós-capilares; Cap. 17).

▼ Apesar de eliminarem os sinais e sintomas da inflamação, os AINEs apresentam pouca ou nenhuma atividade sobre a doença crônica de base propriamente dita. Como uma classe, eles geralmente não apresentam efeito direto sobre outros aspectos da inflamação, como a liberação de citocinas/quimiocinas, migração de leucócitos, liberação de enzimas lisossômicas e produção de radicais tóxicos de oxigênio, todos contribuindo para o dano tecidual de condições inflamatórias crônicas como artrite reumatoide, vasculite e nefrite.

EFEITO ANTIPIRÉTICO

A temperatura corporal normal é regulada por um centro no hipotálamo que controla o equilíbrio entre a perda e a produção de calor. Ocorre febre quando há um desequilíbrio deste "termostato" hipotalâmico, o que leva à elevação do ponto de ajuste da temperatura corporal. Os AINEs "reajustam" o termostato. Uma vez que haja retorno ao ponto de ajuste normal, os mecanismos reguladores da temperatura (dilatação de vasos superficiais, sudorese etc.) entram em ação para reduzir a temperatura. A temperatura corporal normal no homem não é afetada pelos AINEs.²

▼ Os AINEs exercem sua ação antipirética fundamentalmente através da inibição da produção de prostaglandinas no hipotálamo. Durante uma reação inflamatória, endotoxinas bacterianas provocam a liberação da IL-1 de macrófagos (Cap. 17), o que estimula a geração, no hipotálamo, de prostaglandinas do tipo E que elevam o ponto de ajuste da temperatura. A COX-2 pode ter participação no processo, porque é induzida pela IL-1 no endotélio vascular no hipotálamo. Há evidências de que as prostaglandinas não são os únicos mediadores de febre e, por isso, os AINEs podem ter um efeito antipirético adicional por mecanismos ainda desconhecidos.

EFEITO ANALGÉSICO

Os AINEs são eficazes contra dor leve ou moderada, especialmente aquela originada de inflamação ou lesão tecidual. Foram identificados dois sítios de ação.

²Com a provável exceção do paracetamol, que vem sendo utilizado clinicamente para baixar a temperatura corporal durante procedimentos cirúrgicos.

Em primeiro lugar, na periferia, os AINEs reduzem a produção de prostaglandinas que sensibilizam os nociceptores para mediadores da inflamação como a bradicinina (Caps. 17 e 41), e são, portanto, eficazes em artrite, bursite, dores de origem muscular e vascular, odontalgia, dismenorreia, a dor do pós-parto e a dor por metástases ósseas. Todas as afecções estão associadas a aumento da síntese local de prostaglandinas como resultado de indução da COX-2. Isoladamente ou em combinação com opioides, diminuem a dor do pós-operatório e, em alguns casos, podem reduzir a necessidade de opioides em até um terço. Sua capacidade de aliviar a cefaleia pode estar relacionada à redução do efeito vasodilatador das prostaglandinas sobre a vasculatura cerebral.

Além desses efeitos periféricos, há uma segunda ação central, possivelmente na medula espinal, menos bem caracterizada. As lesões inflamatórias aumentam a atividade COX-2 e a liberação de prostaglandinas na medula, causando facilitação da transmissão nas fibras de dor aferentes para interneurônios no corno posterior.

EFEITOS ADVERSOS

De maneira geral, a carga de efeitos colaterais indesejáveis é alta, provavelmente pelo fato de os AINEs serem usados extensamente na população idosa, mais vulnerável, e frequentemente por períodos de tempo prolongados. Quando são usados em doenças articulares (que geralmente necessitam de doses razoavelmente elevadas e uso contínuo e prolongado), há alta incidência de efeitos colaterais — particularmente no trato gastrointestinal, mas também no fígado, rim, baço, sangue e medula óssea.

Como as prostaglandinas estão envolvidas em citoproteção gástrica, agregação plaquetária, autorregulação vascular renal e indução de trabalho de parto, entre outros efeitos, pode-se esperar que todos os AINEs compartilhem um perfil semelhante de efeitos colaterais dependentes de seus mecanismos de ação. Contudo, pode haver outros efeitos indesejáveis adicionais, próprios de membros individuais do grupo. Os fármacos seletivos para COX-2 apresentam menor (porém não desprezível) toxicidade gastrointestinal (ver adiante).

Distúrbios gastrointestinais

Eventos gastrointestinais adversos são os efeitos indesejáveis mais comuns dos AINEs, e admite-se que resultem principalmente da inibição da COX-1 gástrica, que é responsável pela síntese das prostaglandinas que normalmente inibem a secreção de ácido e protegem a mucosa (Fig. 29.2).

Tais eventos, via de regra, compreendem desconforto gástrico, dispepsia, diarreia (mas algumas vezes constipação), náuseas e vômitos e, em alguns casos, hemorragia e ulceração gástricas. Estima-se que 34%-46% dos usuários de AINEs venham a ser acometidos de algum comprometimento gastrointestinal que, mesmo eventualmente assintomático, representa um risco de hemorragia grave e/ou perfuração (Fries, 1983). Relata-se que os efeitos gastrointestinais graves (perfurações, úlceras ou sangramento) resultam em mais de 100.000 hospitalizações por ano nos Estados Unidos. Cerca de 15% desses pacientes morrem dessa doença iatrogênica (Fries, 1998). Ocorre lesão quer os fármacos sejam dados por via oral ou sistêmica. No entanto, em alguns casos (sendo a aspirina um bom exemplo), a agressão local da mucosa gástrica causada diretamente pelo próprio fármaco pode piorar a lesão. A Figura 26.3 apresenta os riscos relativos de lesão gastrointestinal com alguns AINEs comuns. A administração oral de análogos de prostaglandina, como o **misoprostol** (Cap. 29), pode diminuir a agressão gástrica produzida por esses agentes.

Com base em numerosas evidências experimentais, havia sido previsto que os agentes seletivos para COX-2 proporcionariam bom nível de efeitos anti-inflamatórios e analgésicos,

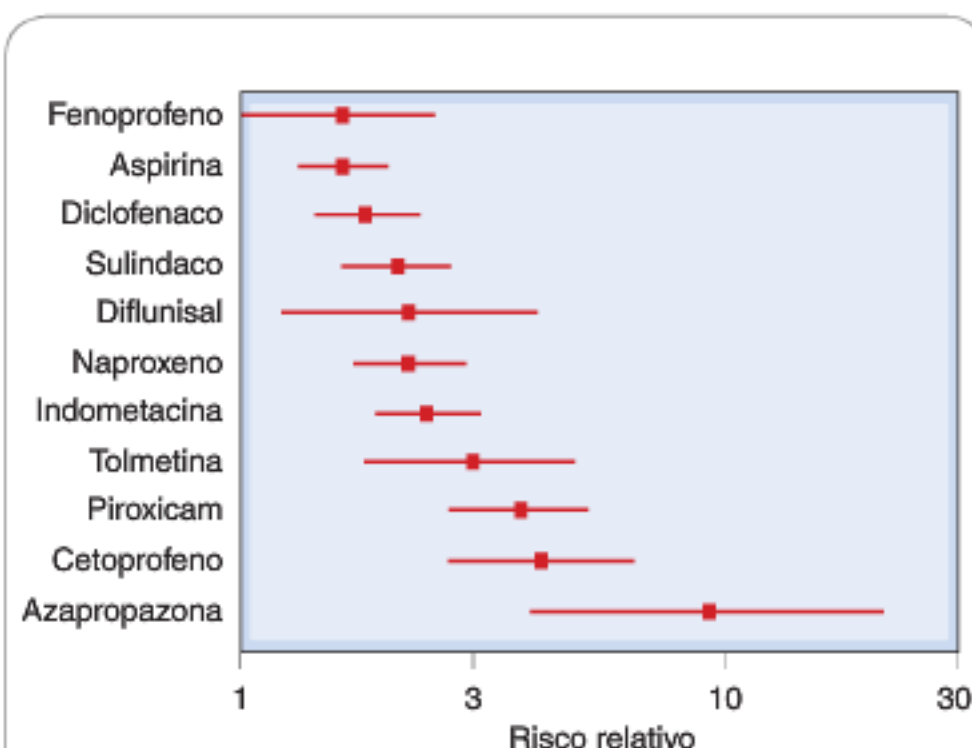


Fig. 26.3 Risco de complicações gastrointestinais com vários anti-inflamatórios não esteroidais. O risco é mostrado em relação ao ibuprofeno (risco relativo = 1). O ibuprofeno, administrado em dose de 1.200 mg ao dia, traz por sua vez o dobro do risco em relação ao placebo. Os traços representam intervalos de confiança de 95%. (Extraída de uma figura de Hawkey, 2001; dados resultantes de uma metanálise de 12 estudos comparativos em Henry *et al.*, 1996)

cos, com menos dano gástrico; de fato, alguns fármacos mais antigos (p. ex., **meloxicam**), que se acreditava serem mais bem tolerados na clínica, revelaram-se portadores de uma certa seletividade para COX-2. Dois grandes estudos prospectivos compararam os efeitos adversos gastrointestinais do celecoxibe e do rofecoxibe com aqueles causados por AINEs padrão em pacientes com artrite e mostraram algum benefício, embora os resultados não tenham sido tão claros quanto o esperado.

Têm sido propostas outras ideias para explicar os efeitos colaterais gástricos dos AINEs. A administração dos próprios inibidores de COX-1 causa indução de COX-2 e, com base em evidências experimentais, Wallace (2000) argumentou que inibidores seletivos de qualquer das isoenzimas causarão menos dano gástrico que os fármacos não seletivos.

Reações cutâneas

Os *rashes* cutâneos são efeitos indesejáveis idiossincráticos comuns dos AINEs, particularmente com o ácido mefenâmico (10%-15% de frequência) e o sulindaco (5%-10% de frequência). Os efeitos vão desde reações eritematosas leves, urticária e fotossensibilidade, até doenças mais graves e potencialmente fatais, incluindo a síndrome de Stevens-Johnson (um *rash* bolhoso que se estende para o intestino), e a necrólise epidérmica tóxica³ caracterizada por necrose epitelial disseminada (felizmente rara). O mecanismo é incerto.

Efeitos adversos renais

Doses terapêuticas de AINEs em indivíduos saudáveis praticamente não interferem com a função renal, mas em pacientes suscetíveis causam insuficiência renal aguda, que é reversível por suspensão da terapia (Cap. 57, Tabela 57.1). Isto ocorre através da inibição da biossíntese dos prostanóides (PGE₂ e PGI₂; prostaciclina) envolvidos na manutenção do

³Uma terrível condição na qual a pele destaca-se em tiras, como se tivesse sido escaldada.

fluxo sanguíneo renal, especificamente na vasodilatação compensatória mediada por PGE_2 que ocorre em resposta à ação da norepinefrina (noradrenalina) ou da angiotensina II (Cap. 28). O risco é maior em recém-nascidos e idosos, assim como em pacientes com doenças cardíacas, hepáticas ou renais ou com redução do volume de sangue circulante.

O consumo crônico de AINEs, especialmente o “abuso”⁴ de AINEs, pode causar *nefropatia analgésica*, caracterizada por nefrite crônica e necrose papilar renal (Cap. 28). A **fenacetina**, já retirada do mercado, foi o principal vilão; o paracetamol, um de seus principais metabólitos, é muito menos tóxico. O uso regular de doses prescritas de AINEs é menos prejudicial para o rim do que o consumo intenso e prolongado de analgésicos de venda livre no contexto social.

Efeitos adversos cardiovasculares

Mesmo tendo sido aceito que os AINEs poderiam contrapor-se aos efeitos de alguns fármacos anti-hipertensivos, uma nova preocupação atualmente refere-se ao potencial desses fármacos, quando administrados isoladamente, para causar elevação da pressão arterial e, portanto, predispor a eventos cardiovasculares adversos como AVC e infarto do miocárdio.

▼ As primeiras observações surgiram durante os ensaios clínicos com o inibidor de COX-2, **rofecoxibe**. A falta de certeza sobre os riscos cardiovasculares apresentados pela utilização desse fármaco levou à colocação de uma “etiqueta de alerta” em 2002, porém os resultados de um ensaio em larga escala com o objetivo de avaliar a ação anticâncer do rofecoxibe mostrou que o risco de eventos cardiovasculares aumentava significativamente após 18 meses de tratamento com o fármaco. Em consequência, o fármaco foi retirado do mercado em 2004.

Atualmente, parece que a farmacologia cardiovascular adversa, especialmente após o uso prolongado ou em pacientes com risco cardiovascular preexistente, pode ser um efeito comum a todos os AINEs, embora alguns (p. ex., **naproxeno**) pareçam ser mais bem tolerados nesse aspecto do que outros (Ray *et al.*, 2009). No momento em que este texto era concluído, a explicação mais plausível para esse efeito é que a hipertensão advém da inibição de COX-2 na região da mácula densa renal secretora de renina (Cap. 28). O efeito hipertensivo é dependente da dose e do tempo.

Outros efeitos adversos

Aproximadamente 5% dos pacientes expostos a AINEs podem apresentar *asma sensível à aspirina*. Não se conhece o mecanismo exato, mas a inibição de COX está implicada (Cap. 27), com o envolvimento de uma infecção viral preexistente sensibilizadora. A aspirina é o pior agressor, mas há reação cruzada com todos os outros membros da classe, exceto, possivelmente, com os inibidores de COX-2 (Cap. 27). Outros efeitos adversos muito menos comuns dos AINEs incluem efeitos no SNC, distúrbios na medula óssea e alterações hepáticas, sendo estas últimas mais prováveis se já houver comprometimento renal.⁵ A superdosagem de paracetamol causa insuficiência hepática (ver adiante). Todos os AINEs (exceto os inibidores da COX-2) impedem a agregação

⁴Assim chamado porque o fácil acesso aos AINEs em medicamentos de venda livre, frequentemente combinados com outras substâncias, como a cafeína, tem induzido algumas pessoas ao consumo desses fármacos, muitas vezes em quantidades prodigiosas, para todas as enfermidades concebíveis.

⁵Um singular efeito colateral do AINE diclofenaco veio à luz quando uma equipe de cientistas investigou o curioso declínio na população de algumas espécies de abutres no subcontinente indiano. O gado morto constitui uma importante parte da dieta dessas aves, e alguns animais tinham sido tratados com diclofenaco por motivos veterinários. Ficou patente que quantidades residuais do fármaco nas carcaças são particularmente tóxicas para essa espécie.

Efeitos adversos gerais dos inibidores das ciclo-oxigenase



Os efeitos adversos — muitos dos quais derivam da inibição da isoforma constitutiva, “de manutenção” da ciclo-oxigenase (a COX-1) — são comuns, particularmente em idosos, e incluem os seguintes:

- *Dispepsia, náuseas, vômitos e outros efeitos gastrointestinais.* Podem ocorrer lesões gástricas e intestinais, com risco de hemorragia que coloca em risco a vida. A causa é a supressão de prostaglandinas gastroprotetoras na mucosa gástrica.
- *Reações cutâneas.* Mecanismo desconhecido.
- *Insuficiência renal reversível.* Observada principalmente em indivíduos com comprometimento da função renal por inibição da vasodilatação compensatória mediada pela prostaglandina E_2 .
- *Efeitos cardiovasculares adversos.* Podem ocorrer com muitos AINEs e coxibes, e podem estar relacionados com a inibição da COX-2 na mácula densa, levando à hipertensão.
- *“Nefropatia associada a analgésicos”.* Pode ocorrer após uso contínuo de doses altas de AINEs por longo tempo (p. ex., paracetamol) e costuma ser irreversível.
- *Distúrbios hepáticos, depressão da medula óssea.* Relativamente incomuns.
- *Broncoespasmo.* Observado em asmáticos “sensíveis à aspirina”. Não ocorre com os coxibes.

plaquetária e, portanto, podem prolongar o sangramento. Neste particular, mais uma vez a aspirina é o principal problema (ver adiante).

ALGUNS AINEs E COXIBES IMPORTANTES

A Tabela 26.1 apresenta uma lista dos AINEs de uso comum. O emprego clínico dos AINEs está resumido no quadro clínico.

ASPIRINA

A aspirina (ácido acetilsalicílico) foi um dos primeiros fármacos sintetizados e ainda é um dos mais comumente consumidos em todo o mundo. É um componente comum em muitas preparações de venda livre. O fármaco em si é relativamente insolúvel, mas seus sais de sódio e cálcio são facilmente solúveis.

A aspirina, antigamente considerada um “velho burro de carga” anti-inflamatório, hoje em dia raramente é utilizada com esse propósito, tendo sido suplantada por outros AINEs mais bem tolerados. Atualmente, além do seu uso disseminado como um medicamento de venda livre, seu uso clínico é principalmente como um fármaco cardiovascular dada sua capacidade de causar uma prolongada inibição da COX-1 plaquetária e, portanto, de reduzir sua agregação.

▼ A inibição da função plaquetária é uma característica comum à maioria dos AINEs, mas o efeito da aspirina é mais duradouro. Isso ocorre porque a aspirina acetila de forma irreversível as enzimas COX, e enquanto essas proteínas podem ser substituídas em quase todas as células, as plaquetas não são capazes de realizar a síntese *de novo*. Isso significa que uma pequena dose desse fármaco pode inativar permanentemente as plaquetas pelo seu tempo de vida (aproximadamente 10

Usos clínicos dos AINEs

Os AINEs são amplamente utilizados, porém causam graves efeitos adversos importantes (especialmente gastrintestinais, renais, pulmonares e vasculares relacionados com suas principais ações farmacológicas, assim como efeitos idiossincráticos). De especial risco são os pacientes idosos e aqueles com distúrbios preexistentes. Os principais usos são:

- **Antitrombótico:** p. ex., **aspirina** (Cap. 24) para pacientes com alto risco de trombose arterial (p. ex., após infarto do miocárdio). (Outros AINEs, que causam inibição menos profunda da síntese de tromboxano plaquetário do que a aspirina, *aumentam* o risco de trombose e se possível devem ser evitados em indivíduos de alto risco).
- A **analgesia** (p. ex., cefaleia, dismenorreia, lombalgia, metástases ósseas, dor pós-operatória):
 - uso por curto prazo: aspirina, paracetamol ou ibuprofeno
 - dor crônica: fármacos mais potentes e com duração de ação mais prolongada (p. ex., naproxeno, piroxicam), geralmente combinados com um opioide de baixa potência (p. ex., codeína, Cap. 41)
 - para reduzir a necessidade de narcoanalgésicos (p. ex., cetoalcoól no pós-operatório).
- **Anti-inflamatório:** p. ex., **ibuprofeno**, **naproxeno** para alívio sintomático na artrite reumatoide, gota e distúrbios de partes moles.
- **Antipirético:** **paracetamol**.

dias). Já que uma proporção das plaquetas é substituída diariamente da medula óssea, sua inibição gradualmente diminui, mas uma pequena dose diária (p. ex., 75 mg) é tudo o que é necessário para suprimir a função plaquetária em níveis benéficos para o paciente de risco para infarto do miocárdio ou outros problemas cardiovasculares (Cap. 24). A visão de que até mesmo os pacientes sem risco se beneficiariam na utilização profilática do fármaco (uma prevenção primária) foi recém-desafiada por metanálises (Baigent *et al.*, 2009) sugerindo que o risco de sangramento gastrintestinal na população normal supera a ação protetora. Se isso é ou não verdade, o uso da aspirina para prevenir recorrências (prevenção secundária) parece indiscutível.

A aspirina está também sob investigação para utilização em outras condições. Estas incluem:

- **câncer colorretal:** a aspirina (e inibidores de COX-2) pode reduzir alguns tipos de câncer colorretal
- **doença de Alzheimer:** a proposição da utilidade da aspirina foi sugerida com base em evidências epidemiológicas, porém até o momento os ensaios clínicos foram desapontadores (Cap. 39)
- **diarreia induzida por radiação.**

Aspectos farmacocinéticos

Como ácido fraco, a aspirina fica protonada no ambiente ácido do estômago, facilitando assim sua passagem pela mucosa. Contudo, a maior parte da absorção ocorre no íleo, em razão da extensa área de superfície das microvilosidades.

▼ A aspirina é rapidamente hidrolisada (provavelmente em 30 min) por esterases no plasma e nos tecidos, particularmente no fígado, produzindo **salicilato**. Este composto tem ações anti-inflamatórias próprias (na verdade, foi o anti-inflamatório original do qual a aspirina foi derivada); o mecanismo não está claramente elucidado, embora provavelmente envolva o sistema COX. O salicilato por via oral já não é usado para tratamento da inflamação, embora seja componente de algumas preparações tópicas. Aproximadamente 25% do salicilato é oxidado; uma parte é conjugada originando glicuronídeo ou sulfato

Aspirina

A aspirina (ácido acetilsalicílico) é o mais antigo anti-inflamatório não esteroide. Atua inativando irreversivelmente as ciclo-oxigenases (COX)-1 e COX-2.

- Além de suas ações anti-inflamatórias, a aspirina inibe a agregação plaquetária, e sua principal importância clínica situa-se, atualmente, na terapia de doença cardiovascular.
- É administrada por via oral e absorvida rapidamente; 75% são metabolizados no fígado.
- Com baixas doses, a eliminação de seu metabólito salicilato segue cinética de primeira ordem (meia-vida de 4 h); com altas doses a cinética é de saturação (meia-vida de mais de 15 h).
- Efeitos adversos:
 - com doses terapêuticas: é comum algum sangramento gástrico (geralmente discreto e assintomático)
 - com grandes doses: tonturas, surdez e tinido ("salicilismo"); pode ocorrer alcalose respiratória compensada
 - com doses tóxicas (p. ex., por autointoxicação): pode ocorrer acidose respiratória não compensada com acidose metabólica, particularmente em crianças
 - a aspirina está vinculada a uma encefalite pós-viral rara, porém grave (síndrome de Reye) em crianças.
- Se administrada concomitantemente com varfarina, a aspirina pode causar um aumento potencialmente perigoso do risco de hemorragia.

antes da eliminação, e cerca de 25% são eliminados inalterados, sendo que a urina alcalina acelera a eliminação (Cap. 8).

A meia-vida plasmática da aspirina dependerá da dose, mas a duração de ação não está diretamente relacionada à meia-vida plasmática, em razão da natureza irreversível da reação de acetilação pela qual o fármaco inibe a atividade da COX.

Efeitos adversos

Os salicilatos (cujos principais exemplos são aspirina, diflunisal e sulfassalazina) podem produzir efeitos tóxicos locais e sistêmicos. A aspirina compartilha muitos dos efeitos indesejáveis gerais dos AINEs já descritos. Ademais, há certos efeitos indesejáveis específicos que ocorrem com a aspirina e outros salicilatos.

- **Salicilismo**, que ocorre com a superdosagem crônica de qualquer salicilato, é caracterizado por tinido, vertigem, diminuição da audição e, algumas vezes, também náuseas e vômitos.
- **Síndrome de Reye**, um distúrbio raro em crianças que se caracteriza por encefalopatia hepática após uma doença viral aguda, tendo mortalidade de 20%-40%. Com a retirada da aspirina para uso pediátrico no Reino Unido, a incidência da síndrome de Reye caiu dramaticamente.

▼ A intoxicação aguda por salicilatos (uma emergência médica que pode ocorrer principalmente com crianças e em tentativas de suicídio) causa grandes distúrbios dos equilíbrios ácido-básico e hidroeletrolítico. Estes fármacos podem desacoplar a fosforilação oxidativa (principalmente na musculatura esquelética), levando a aumento do consumo de oxigênio e, desse modo, a aumento da produção de dióxido de carbono. Isto estimula a respiração, que também é estimulada por ação direta dos fármacos sobre o centro respiratório. A hiperventilação resultante causa alcalose respiratória que é normalmente com-

pensada por mecanismos renais envolvendo aumento da eliminação de bicarbonato. Doses maiores podem causar depressão do centro respiratório, o que culmina em retenção de dióxido de carbono e, dessa forma, em aumento do dióxido de carbono no plasma. Como isto é superposto a uma redução do bicarbonato plasmático, ocorrerá acidose respiratória não compensada. O quadro pode ser complicado por uma acidose metabólica, que resulta do acúmulo de metabólitos dos ácidos pirúvico, láctico e acetoacético (consequência indireta da interferência com o metabolismo dos carboidratos). Também é provável a ocorrência de hiperpirexia provocada pelo aumento da taxa metabólica, podendo sobrevir desidratação após vômitos repetidos. No SNC, a estimulação inicial com excitação é seguida, finalmente, por coma e depressão respiratória. Também pode ocorrer hemorragia, principalmente em decorrência de depressão da agregação plaquetária.

Interações medicamentosas

A aspirina pode causar aumento potencialmente perigoso do efeito da **varfarina**, em parte por deslocamento desta última das proteínas plasmáticas (Cap. 56) e, em parte, porque seu efeito sobre plaquetas afeta mecanismos hemostáticos (Cap. 24). A aspirina também interfere com o efeito de alguns agentes hipertensivos e com uricosúricos como a **probenecida** e a **sulfimpirazona**. Como baixas doses de aspirina podem, por si próprias, reduzir a eliminação de uratos (Cap. 28), a aspirina não deve ser usada na gota.

PARACETAMOL

O paracetamol (denominado *acetaminophen* nos Estados Unidos)⁶ é um dos analgésicos-antipiréticos não narcóticos mais comumente usados e faz parte de muitas preparações patenteadas de venda livre. Sob certo ponto de vista o fármaco constitui uma anomalia; ao lado de sua excelente atividade analgésica e antipirética, que pode ser atribuída à inibição da síntese de prostaglandinas no SNC, tem atividade inflamatória discreta (exceto em alguns casos específicos) e não compartilha os efeitos adversos gástricos ou plaquetários dos outros AINEs. Por esta razão, o paraceta-

mol por vezes não é classificado como AINE. No homem, entretanto, é um inibidor seletivo, embora discreto, da COX-2 (Hinz *et al.*, 2008).

▼ Uma provável solução para este enigma foi fornecida pela observação de que, especialmente no SNC de algumas espécies, haveria mais uma isoforma da COX, a COX-3 (um produto de *splice* alternativo da COX-1), e que o paracetamol, bem como outros fármacos com propriedades semelhantes (p. ex., **antipirina** e **dipirona**), seriam inibidores seletivos desta enzima (Chandrasekharan *et al.*, 2002). Esta elegante ideia ainda está sob investigação. Outras explicações para a capacidade do paracetamol inibir de modo seletivo a COX unicamente no SNC foram apresentadas por Ouellet & Percival (2001) e Boutaud *et al.* (2002).

Aspectos farmacocinéticos

O paracetamol é administrado por via oral e é bem absorvido, sendo alcançadas as concentrações plasmáticas máximas em 30-60 minutos. A meia-vida plasmática das doses terapêuticas é de 2-4 horas, mas com doses tóxicas pode estender-se de 4-8 horas. O paracetamol é inativado no fígado, sendo conjugado originando glicuronídeo ou sulfato.

Efeitos adversos

Com doses terapêuticas, os efeitos colaterais são poucos e incomuns, embora algumas vezes ocorram reações alérgicas na pele. É possível que a ingestão regular de grandes doses por um longo período possa causar lesão renal.

Doses tóxicas (10-15 g) causam *hepatotoxicidade* potencialmente fatal. Isto ocorre quando as enzimas hepáticas que catalisam as reações normais de conjugação ficam saturadas, fazendo com que o fármaco seja metabolizado por oxidases de função mista. O metabólito tóxico resultante, *N*-acetil-*p*-benzoquinona imina, é inativado por conjugação com glutatona, mas quando há depleção de glutatona, o intermediário tóxico se acumula e causa necrose no fígado e, também, nos túbulos renais.

▼ Os sintomas iniciais de intoxicação aguda pelo paracetamol são náuseas e vômitos, sendo a hepatotoxicidade uma manifestação tardia que ocorre 24-48 horas mais tarde. Outros detalhes dos efeitos tóxicos do paracetamol são dados no Capítulo 57. Se o paciente for avaliado suficientemente próximo do momento da ingestão, a lesão hepática poderá ser prevenida por administração de agentes que aumentem a formação de glutatona no fígado (**acetilcisteína** por via intravenosa ou **metionina** por via oral). Decorridas mais de 12 horas da ingestão de uma alta dose, os antídotos que, por si mesmos, podem causar efeitos adversos (náuseas, reações alérgicas) têm menos probabilidade de ser úteis. Lamentavelmente, a ingestão de grandes quantidades de paracetamol é um método comum de suicídio.

COXIBES

Três coxibes estão atualmente em uso clínico no Reino Unido; outros podem estar disponíveis em outros locais. Vários foram retirados do mercado e a situação global de autorização é um pouco volátil.⁷ As recomendações atuais restringem o uso dos coxibes a pacientes para os quais o tratamento com AINEs convencionais traria uma probabilidade alta de efeitos adversos gastrointestinais sérios, e eles são prescritos somente depois de uma avaliação do risco cardiovascular. Os distúrbios gastrointestinais podem ainda ocorrer com estes agentes, talvez porque a COX-2 esteja implicada no fecha-

Paracetamol



O paracetamol é um fármaco de uso comum, para compra sem prescrição médica. Tem potente ação analgésica e antipirética, mas efeitos anti-inflamatórios mais discretos do que outros AINEs. Pode atuar através da inibição de uma isoforma de ciclo-oxigenase (COX) específica do sistema nervoso central, embora isto ainda não seja conclusivo.

- É administrado por via oral e metabolizada no fígado (meia-vida de 2-4 h).
- Doses tóxicas causam náuseas e vômitos e, decorridas 24-48 h, ocorre lesão hepática potencialmente fatal por saturação das enzimas normais de conjugação, fazendo com que o fármaco seja convertido por oxidases de função mista em *N*-acetil-*p*-benzoquinona imina. Caso não seja inativado por conjugação com glutatona, este composto reage com proteínas celulares e mata a célula.
- Caso sejam administrados precocemente, agentes que aumentam a glutatona (**acetilcisteína** intravenosa ou **metionina** oral) podem impedir a lesão hepática.

⁶Nota da Revisão Científica: No Brasil, durante longos anos os termos *acetaminofen* e *acetaminofeno* eram comuns, tanto na prática clínica como em textos acadêmicos. Atualmente, a Anvisa registra apenas *paracetamol*.

⁷Nota da Revisão Científica: O mesmo vemos no Brasil. No momento da revisão desta edição, encontram-se três coxibes disponíveis: **celecoxibe** (cáps. 100 e 200 mg), **etoricoxibe** (compr. 60, 90 e 120 mg), e **parecoxibe** parenteral (ampolas de 40 mg). Dois aspectos chamam a atenção. A formulação de 120 mg de etoricoxibe havia sido proibida em outubro de 2008, porém atualmente está disponível. O parecoxibe é um pró-fármaco: transforma-se em valdecoxibe no organismo, mas as preparações de valdecoxibe foram retiradas do mercado brasileiro em abril de 2005! Um assunto bem "volátil", realmente...

mento de úlceras preexistentes, de modo que a inibição retardaria a recuperação de lesões mais antigas.

Celecoxibe e etoricoxibe

O celecoxibe e o etoricoxibe têm autorização para venda no Reino Unido para alívio sintomático no tratamento de osteoartrite e artrite reumatoide e algumas outras condições. Ambos são administrados por via oral e têm perfis farmacocinéticos semelhantes, sendo bem absorvidos com concentrações plasmáticas máximas atingidas em 1-3 horas. São extensamente (mais de 99%) metabolizados no fígado, e a ligação a proteínas plasmáticas é alta (mais de 90%).

Os efeitos adversos comuns podem incluir cefaleia, tonturas, *rashes* cutâneos e edema periférico causado por retenção hídrica. Deve-se pensar na possibilidade de eventos cardiovasculares adversos antes da administração. Em razão do papel potencial da COX-2 no fechamento de úlceras, pacientes com doença preexistente devem evitar os fármacos, se possível.

Parecoxibe

O parecoxibe é um pró-fármaco do valdecoxibe. Este último foi retirado do mercado, mas o parecoxibe foi liberado para o uso no tratamento de curto prazo de dor pós-operatória. É

empregado por via parenteral, intravenosa ou intramuscular e é rapidamente quase todo convertido (mais de 95%) em valdecoxibe ativo por hidrólise enzimática no fígado. Os níveis sanguíneos máximos são atingidos em aproximadamente 30-60 minutos, dependendo da via de administração. A ligação a proteínas plasmáticas é alta. O metabólito ativo, o valdecoxibe, é convertido no fígado em vários metabólitos inativos e tem uma meia-vida no plasma de aproximadamente 8 horas.

Têm sido relatadas reações cutâneas, algumas das quais graves, com o metabólito ativo valdecoxibe, e os pacientes devem ser monitorados cuidadosamente. O fármaco também deve ser usado com cautela em pacientes com comprometimento da função renal, tendo sido relatada insuficiência renal ligada a este fármaco. Também pode ocorrer anemia pós-operatória.

FÁRMACOS ANTIRREUMÁTICOS

A doença artrítica é uma das afecções inflamatórias crônicas mais comuns nos países desenvolvidos, e a artrite reumatoide é uma causa comum de incapacidade. Um em cada três pacientes com artrite reumatoide tem a probabilidade de

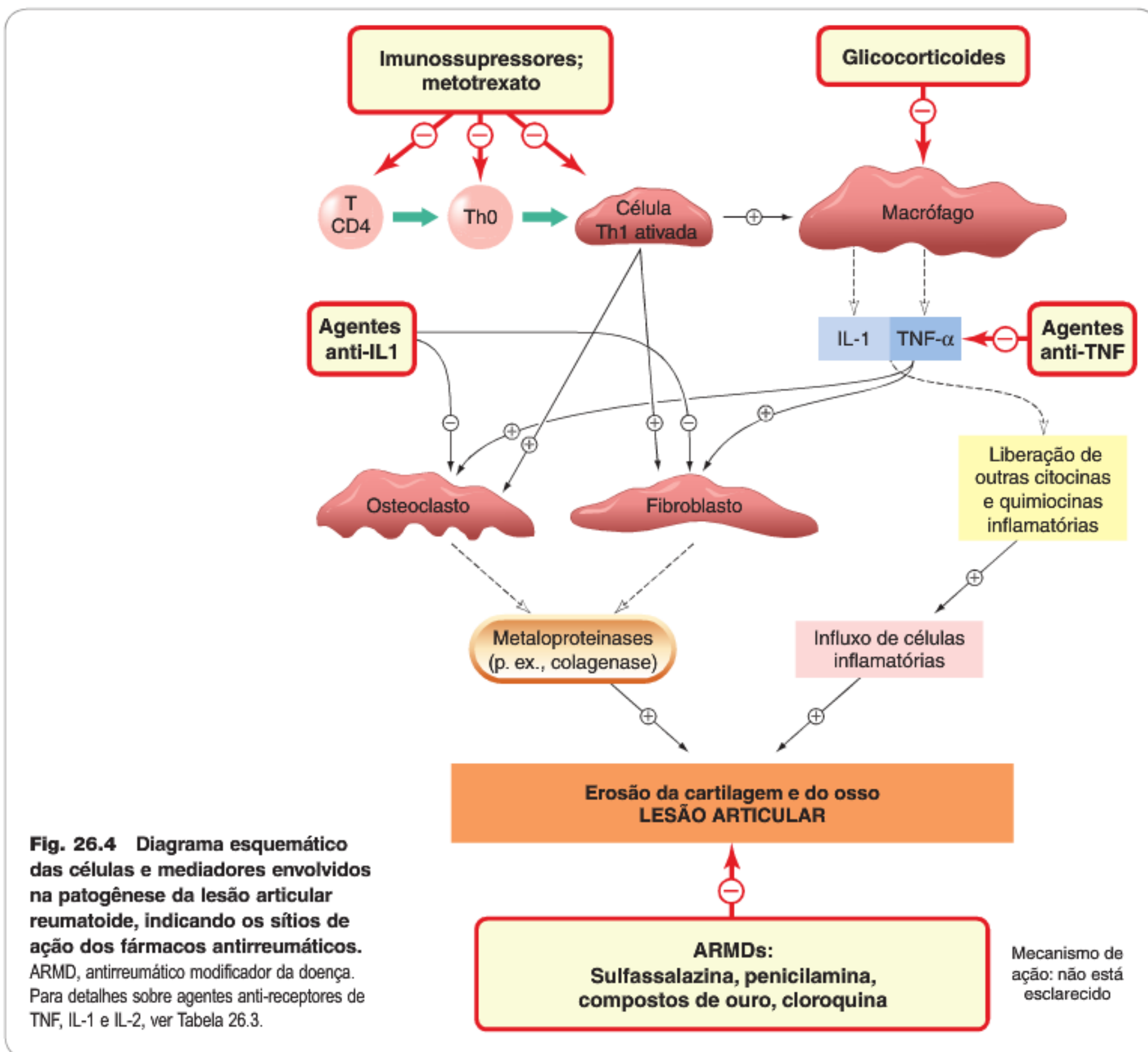


Fig. 26.4 Diagrama esquemático das células e mediadores envolvidos na patogênese da lesão articular reumatoide, indicando os sítios de ação dos fármacos antirreumáticos. ARMD, antirreumático modificador da doença. Para detalhes sobre agentes anti-receptores de TNF, IL-1 e IL-2, ver Tabela 26.3.

Tabela 26.2 Comparação entre alguns “modificadores da doença” comuns e fármacos imunossupressores utilizados para o tratamento de artrites

Tipo	Fármaco	Indicação	Gravidade	Observações
Complexos de ouro	Aurotiomalato de sódio Auranofina	AR, ARJ AR		
Antimaláricos	Cloroquina Sulfato de hidroxiquina	AR, LES AR, LES	Moderada Moderada	Utilizada quando outras terapias falham Também é útil para algumas doenças cutâneas
Imunomoduladores	Metotrexato	AR, PS	Moderada a grave	Um fármaco de “primeira escolha” Também utilizado para tratamento da doença de Crohn, psoríase e câncer
	Azatioprina	AR		Utilizada quando outras terapias falham Também utilizada para evitar rejeição de transplantes
	Ciclosporina	AR, DA, PS	Grave	Utilizada quando outras terapias falham Também utilizada no tratamento de algumas doenças cutâneas e para evitar rejeição de transplantes
	Ciclofosfamida	AR	Grave	Utilizada quando outras terapias falham
	Leflunomida	AR, AP	Moderada a grave	Também utilizada no tratamento de artrite psoriática
AINE	Sulfassalazina	AR, AP		Um fármaco de “primeira escolha” Também utilizada no tratamento de colite ulcerativa
Metabólito da penicilina	Penicilamina	AR	Grave	

AINE, fármaco anti-inflamatório não esteroide; AR, artrite reumatoide; ARJ, artrite reumatoide juvenil; DA, dermatite atópica; LES, lúpus eritematoso sistêmico; PS, psoríase; AP, artrite psoriática
(Dados obtidos de diferentes fontes, inclusive do *British National Formulary*)

ficar gravemente incapacitado. As alterações articulares, que são provavelmente causadas por uma reação autoimune, envolvem inflamação, proliferação da sinóvia e erosão da cartilagem e do osso. As citocinas inflamatórias primárias, IL-1 e TNF- α , têm papel importante na patogênese (Cap. 17). A patogênese da artrite reumatoide e a ação dos fármacos terapêuticos encontram-se resumidos na Figura 26.4.

Os fármacos mais frequentemente usados na terapia inicial são os “antirreumáticos modificadores da doença” (ARMDs) e os AINEs. Diferentemente dos AINEs, que reduzem os sintomas mas não a progressão da doença, o primeiro grupo pode suspender ou reverter a própria doença subjacente. Embora tais alegações possam ser otimistas, não obstante estes fármacos são úteis no tratamento de certos grupos de pacientes, e Rau (2005) argumenta a favor de sua utilização contínua, apesar de estarem à disposição os agentes anticitocinas mais novos. Alguns imunossupressores (p. ex., **azatioprina**, **ciclosporina**) também são usados, assim como os glicocorticoides (discutidos nos Caps. 3 e 32).

FÁRMACOS ANTIRREUMÁTICOS MODIFICADORES DA DOENÇA

O termo “ARMD” é um conceito elástico que pode ser estendido para abarcar um grupo heterogêneo de agentes com estruturas químicas não relacionadas e diferentes mecanismos de ação. Estão incluídos nesta categoria **metotrexato**, **sulfassalazina**, compostos de **ouro**, **penicilamina** e **cloroquina** e outros antimaláricos (Tabela 26.2) e vários fármacos imunossupressores.

▼ A ação antirreumática da maioria destes agentes foi descoberta, em geral, através de uma mistura de acaso com intuição clínica. Quando os fármacos foram introduzidos, nada se sabia sobre seu mecanismo de ação, e décadas de experimentos *in vitro* resultaram em geral mais em perplexidade do que em conhecimento. Os ARMDs geralmente melhoram os sintomas e podem reduzir a atividade da doença na artrite reumatoide,

conforme deduzido pela redução do número de articulações com edema e dor, pela pontuação de dor, pela pontuação de incapacidade, pela imagem radiográfica e pela concentração sanguínea de proteínas de fase aguda e de fator reumatoide (um anticorpo do tipo imunoglobulina [Ig] M contra a IgG do hospedeiro).

Os ARMDs costumam ser denominados *fármacos de segunda linha*, com a implicação de que se recorre a eles somente quando outras terapias (p. ex., AINEs) tenham falhado. Hoje, contudo, a terapia com ARMD pode ser iniciada assim que se chegar a um diagnóstico definido. Seus efeitos clínicos geralmente têm início lento (meses), sendo habitual fornecer “cobertura” com AINE durante esta fase de indução. Se a terapia tiver sucesso (e a taxa de sucesso não é invariavelmente alta), a terapia concomitante com AINE (ou glicocorticoide), em geral, pode ser substancialmente reduzida. Alguns ARMDs têm valor no tratamento de outras doenças inflamatórias crônicas; em contraposição, não se acredita que outros (p. ex., a penicilamina) tenham ação anti-inflamatória geral. Os prováveis mecanismos de ação dos ARMDs foram revistos por Bondeson (1997) e Cutolo (2002).

METOTREXATO

O metotrexato é um antagonista do ácido fólico que tem atividade citotóxica e imunossupressora (ver adiante e Caps. 49 e 55) e potente ação antirreumática. Comumente é um fármaco de primeira escolha. Tem início de ação mais rápido que outros ARMDs, mas o tratamento tem de ser monitorado atentamente, em razão de discrasias sanguíneas (algumas fatais) e cirrose hepática. É, no entanto, superior a muitos outros ARMDs em termos de eficácia e efeitos adversos e é em geral dado em conjunto com fármacos anticitocinas.

SULFASSALAZINA

A sulfassalazina, um ARMD comum de primeira escolha no Reino Unido, produz remissão na artrite reumatoide ativa e

também é usada para doença inflamatória intestinal crônica (Cap. 29). Pode atuar removendo metabólitos tóxicos do oxigênio produzidos por neutrófilos. O fármaco é um complexo de sulfonamida (**sulfapiridina**) e salicilato. É separada em suas partes componentes por bactérias no cólon, sendo o **ácido 5-aminossalicílico** o suposto radical que faz a remoção dos metabólitos tóxicos. É mal absorvida após a administração oral. Os efeitos adversos comuns incluem distúrbios gastrintestinais, mal-estar e cefaleia. Podem ocorrer reações cutâneas e leucopenia, mas são reversíveis com a suspensão do fármaco. A absorção de ácido fólico algumas vezes é comprometida; isto pode ser contraposto fornecendo-se suplementos de ácido fólico. Também foi relatada uma diminuição reversível da contagem de espermatozoides. A exemplo de outras sulfonamidas, podem ocorrer depressão da medula óssea e reações de tipo anafilático em alguns pacientes. Pode ser necessária a monitoração hematológica.

PENICILAMINA

A penicilamina é a dimetilcisteína; é uma das substâncias produzidas por hidrólise da **penicilina** e aparece na urina depois do tratamento com esse fármaco. O isômero D é usado na terapia da doença reumática. Cerca de 75% dos pacientes com artrite reumatoide respondem à penicilamina; nestes, os efeitos terapêuticos são observados em questão de semanas, mas não alcançam um platô por vários meses. Admite-se que a penicilamina modifique a doença reumática em parte por diminuir a resposta imunológica, a geração de IL-1 e/ou, em parte, por um efeito sobre a síntese de colágeno, impedindo a maturação do colágeno recém-sintetizado. No entanto, o mecanismo de ação exato ainda é motivo de discussão. O fármaco tem um grupo tiol altamente reativo e também tem a propriedade de quelar metais, que é aproveitada no tratamento da *doença de Wilson* (deposição patológica de cobre, causando neurodegeneração) ou na intoxicação por metais pesados.

A penicilamina é administrada por via oral, e somente metade da dose administrada é absorvida. Alcança concentrações plasmáticas máximas em 1-2 horas e é eliminada na urina. A dose inicial é baixa e é aumentada apenas gradualmente, de modo a minimizar os efeitos indesejáveis.

Ocorrem efeitos adversos em cerca de 40% dos pacientes tratados, podendo determinar a suspensão do tratamento. *Rashes* e estomatites são os efeitos indesejáveis mais comuns e podem desaparecer se a dosagem for reduzida. Observam-se anorexia, febre, náuseas e vômitos, além de distúrbios da gustação (os últimos relacionados à quelação de zinco), que costumam desaparecer com a continuação do tratamento. Ocorre proteinúria em 20% dos pacientes e deve ser monitorada. O monitoramento hematológico também é necessário no início do tratamento. Em caso de trombocitopenia, pode ser necessário reduzir a dose. Leucopenia ou anemia falciforme são contraindicações absolutas, assim como as várias condições autoimunes (p. ex., tireoidite, miastenia grave) que algumas vezes se manifestam. Como a penicilamina é um quelante de metais, não deverá ser empregada concomitantemente com compostos de ouro.

COMPOSTOS DE OURO

O ouro é administrado sob a forma de complexos orgânicos; o **aurotiomalato de sódio** e a **auranofina** são as duas preparações mais comuns. O efeito dos compostos de ouro se desenvolve lentamente, ocorrendo ação máxima após 3-4 meses. A dor e o edema articular diminuem, assim como a progressão das lesões ósseas e articulares. Apesar de o mecanismo de ação não estar esclarecido, a auranofina, mas não o aurotiomalato, inibe a indução de IL-1 e TNF- α .

O aurotiomalato de sódio é administrado por injeção intramuscular profunda; a auranofina é dada por via oral. Os compostos gradualmente se concentram nos tecidos, não somente nas células sinoviais nas articulações, mas também

em células hepáticas, túbulos renais, no córtex da suprarrenal e em macrófagos por todo o organismo. Os complexos de ouro permanecem nos tecidos por algum tempo depois de suspenso o tratamento. A eliminação é principalmente renal, mas uma parte é eliminada no trato gastrintestinal. A meia-vida inicial é de 7 dias, mas aumenta no decorrer do tratamento, de modo que o fármaco geralmente é administrado, de forma inicial, em intervalos semanais e a seguir mensais.

Os efeitos indesejáveis com o aurotiomalato são observados em cerca de um terço dos pacientes tratados, havendo efeitos tóxicos sérios em cerca de um paciente a cada 10. Os efeitos indesejáveis com a auranofina são menos frequentes e menos graves. Os efeitos indesejáveis importantes incluem *rashes* cutâneos (que podem ser intensos), úlceras bucais, sintomas de resfriado inespecíficos, proteinúria, trombocitopenia e discrasias sanguíneas. Podem ocorrer encefalopatia, neuropatia periférica e hepatite. Se a terapia for suspensa ao aparecerem os primeiros sintomas, a incidência de efeitos tóxicos graves é relativamente baixa.

FÁRMACOS ANTIMALÁRICOS

A **hidroxicloroquina** e a **cloroquina** são fármacos 4-aminoquinolínicos usados, principalmente, na prevenção e tratamento de malária (Cap. 53), mas também são usados como ARMDs. A cloroquina geralmente fica reservada para casos em que outros tratamentos tenham falhado. Também são usadas para tratar outra doença autoimune, o *lúpus eritematoso sistêmico*, mas são contraindicadas nos pacientes com *artropatia psoriática*, uma vez que pioram as lesões de pele. O componente relacionado, **mepacrina**, também é eventualmente usado no lúpus discoide. Os efeitos antirreumáticos não aparecem antes de 1 mês ou mais após o início do tratamento, e somente metade dos pacientes tratados responde ao fármaco. Os aspectos farmacocinéticos e os efeitos indesejáveis da cloroquina são abordados no Capítulo 53; a vigilância da toxicidade ocular é particularmente importante.

FÁRMACOS IMUNOSSUPRESSORES

▼ Os imunossupressores são usados na terapia de doenças autoimunes e com o objetivo de prevenir e/ou tratar rejeição de transplantes. Como comprometem as respostas imunológicas, trazem o risco de uma diminuição da resposta a infecções e podem facilitar a emergência de linhagens celulares malignas. No entanto, a relação entre estes efeitos adversos e a potência para prevenir rejeição de enxertos varia com os diferentes fármacos. O uso clínico dos imunossupressores está resumido no quadro clínico.

A maioria desses fármacos atua durante a fase de indução da resposta imunológica (Cap. 6), reduzindo a proliferação de linfócitos, embora outros também inibam aspectos da fase efetora. Podem ser caracterizados, *grosso modo*, como:

- fármacos que inibem a produção ou a ação da IL-2 (p. ex., **ciclosporina**, **tacrolímo**)
- fármacos que inibem a expressão de genes de citocinas (p. ex., os corticosteroides)
- fármacos que inibem a síntese de purinas ou pirimidinas (p. ex., **azatioprina**, **micofenolato de mofetila**).

CICLOSPORINA

A ciclosporina é um composto de ocorrência natural e foi encontrado primeiramente em fungos. É um peptídeo cíclico de 11 resíduos de aminoácidos (incluindo alguns não encontrados em animais) com potente atividade imunossupressora, mas sem efeito sobre a reação inflamatória aguda em si. Sua atividade incomum que, diferentemente dos imunossupressores mais antigos, não envolve citotoxicidade, foi descoberta em 1972 e foi crucial para o desenvolvimento da cirurgia de transplantes (para uma revisão detalhada, ver Borel *et al.*, 1996). O fármaco tem numerosas ações sobre

Usos clínicos dos imunossupressores



Os fármacos imunossupressores são utilizados por especialistas, geralmente em combinação com glicocorticoides e/ou fármacos citotóxicos:

- Para retardar o progresso de doença reumática e outros tipos de artrite incluindo artrite psoriática, espondilite anquilosante, artrite juvenil: fármacos antirreumáticos modificadores da doença (ARMDs), p. ex., **metotrexato**, **leflunomida**, **ciclosporina**; os *moduladores de citocinas* (p. ex., **adalimumabe**, **etanercepte**, **infiximabe**) são utilizados quando a resposta ao metotrexato ou a outro ARMD tenha sido inadequada.
- Para suprimir a rejeição de órgãos transplantados, p. ex., **ciclosporina**, **tacrolimo**, **sirolimo**.
- Para suprimir a doença enxerto-versus-hospedeiro após transplante de medula óssea, p. ex., **ciclosporina**.
- Em condições autoimunes incluindo a púrpura trombocitopênica idiopática, algumas formas de anemia hemolítica e de glomerulonefrite e miastenia grave.
- Em caso de doença inflamatória intestinal grave (p. ex., **ciclosporina** na colite ulcerativa, **infiximabe** na doença de Crohn).
- Em caso de doença cutânea grave (p. ex., **pimecrolimo**, **tacrolimo** para eczema atópico não controlado por glicocorticoides tópicos; **etanercepte**, **infiximabe** para psoríase em placas muito grave não responsiva ao metotrexato ou à ciclosporina).

Imunossupressores



- A proliferação clonal dos linfócitos T *helper* pode diminuir através da inibição da transcrição da interleucina (IL)-2; a **ciclosporina**, o **tacrolimo** e os glicocorticoides atuam deste modo.
- A ciclosporina e o tacrolimo ligam-se a proteínas citosólicas (imunofilinas) e produzem seus efeitos sobre a transcrição gênica através da inibição da calcineurina ou ativando proteínas quinases.
- A ciclosporina e o tacrolimo são administrados por via oral ou intravenosa; um efeito adverso comum é a nefrotoxicidade.
- Para glicocorticoides, ver quadro separado.
- A síntese de DNA é inibida por:
 - **azatioprina**, através de seu metabólito ativo mercaptopurina
 - **micofenolato de mofetila**, através da inibição da síntese *de novo* de purinas.
- Eventos de transdução de sinais dos linfócitos T são bloqueados por **basiliximabe** e **dacilizumabe**, que são anticorpos monoclonais contra a cadeia α do receptor de IL-2.

vários tipos de células; em geral, as ações de relevância para a imunossupressão são:

- *diminuição da proliferação clonal* de linfócitos T, primariamente por inibição da síntese de IL-2 e possivelmente também por diminuição da expressão dos receptores para IL-2

- *redução da indução* e da proliferação clonal de linfócitos T citotóxicos a partir de linfócitos T precursores CD8⁺
- *redução da função* de linfócitos T efetores responsáveis por respostas mediadas por células (p. ex., diminuição da hipersensibilidade tardia)
- *certa redução* das respostas de linfócitos B dependentes de linfócitos T.

A principal ação é um efeito inibitório relativamente seletivo sobre a transcrição do gene da IL-2, embora também tenha sido relatado um efeito semelhante sobre a interferona- γ (IFN- γ) e a IL-3. Normalmente, a interação do antígeno com um receptor de linfócitos T *helper* (Th) resulta em aumento de Ca²⁺ intracelular (Caps. 2 e 6), o que, por sua vez, estimula uma fosfatase, a *calcineurina*. Isto ativa vários fatores de transcrição que iniciam a transcrição de IL-2. A ciclosporina liga-se à *ciclofilina*, um membro proteico citosólico das imunofilinas (grupo de proteínas que atua como receptores intracelulares para tais fármacos). O complexo fármaco-imunofilina liga-se à *calcineurina* (uma fosfatase que atua de forma oposta às muitas proteínas quinases envolvidas em transdução de sinais, ver Cap. 3) e a inibe, impedindo assim a ativação dos linfócitos Th e a produção de IL-2 (Cap. 6).

A ciclosporina em si é mal absorvida por via oral, mas pode ser administrada por esta via numa formulação mais facilmente absorvida, ou por infusão intravenosa. Após administração oral, as concentrações plasmáticas máximas são normalmente atingidas em cerca de 3-4 horas. A meia-vida plasmática é de aproximadamente 24 horas. Ocorre metabolismo no fígado e a maioria dos metabólitos é eliminada na bile. A ciclosporina se acumula na maioria dos tecidos em concentrações três a quatro vezes maiores que as observadas no plasma. Uma parte do fármaco permanece no tecido linfomielóide e em depósitos de gordura por algum tempo depois de suspensão a administração.

O efeito adverso mais comum e mais grave da ciclosporina é a nefrotoxicidade, que não se acredita estar ligada à inibição da calcineurina. Esse efeito pode constituir um fator limitante para o uso do fármaco em alguns pacientes (ver também o Cap. 57). Também podem ocorrer hepatotoxicidade e hipertensão. Efeitos adversos menos importantes incluem anorexia, letargia, hirsutismo, tremores, parestesias (formigamentos), hipertrofia gengival (especialmente quando prescrita juntamente com antagonistas do cálcio como anti-hipertensivos; Cap. 22) e distúrbios gastrintestinais. A ciclosporina não tem efeito depressor sobre a medula óssea.

TACROLIMO

O tacrolimo é um antimicrobiano macrolídeo de origem fúngica que tem um mecanismo de ação muito semelhante ao da ciclosporina, mas potência maior. A principal diferença é que o receptor interno para este fármaco não é a ciclofilina, mas uma imunofilina distinta denominada FKBP (*FK-binding protein* — proteína de ligação a FK, assim chamada porque o tacrolimo foi inicialmente denominado FK506). O complexo tacrolimo-FKBP inibe a calcineurina com os efeitos descritos anteriormente. É principalmente utilizado no transplante de órgãos e em caso de eczema atópico grave. O **pimecrolimo** (usado topicamente para eczema atópico) age na mesma maneira. O **sirolimo** (usado para prevenir rejeição de órgãos após transplante e também no revestimento de *stents* para prevenir reestenose; Cap. 22) também é combinado com uma imunofilina, porém ativa uma proteína quinase para produzir seu efeito imunossupressor.

O tacrolimo pode ser administrado por via oral ou intravenosa, ou em pomada para uso tópico em caso de doença inflamatória cutânea. É metabolizado em 99% pelo fígado e tem meia-vida de aproximadamente 7 horas.

Os efeitos adversos do tacrolimo são semelhantes aos da ciclosporina, porém mais pronunciados. A incidência de nefrotoxicidade e de neurotoxicidade é mais alta, mas a de hirsutismo é mais baixa. Podem ocorrer distúrbios gastrintes-

tinais e metabólicos (hiperglicemia). Têm sido relatadas trombocitopenia e hiperlipidemia, mas respondem à redução da dosagem.

AZATIOPRINA

A azatioprina interfere com a síntese de purinas e é citotóxica. É amplamente usada para imunossupressão, particularmente para o controle de doenças autoimunes, como a artrite reumatoide, e para prevenção da rejeição de tecidos em cirurgias de transplante. Este fármaco é metabolizado gerando mercaptopurina, um análogo de purina que inibe a síntese de DNA (Cap. 55). As reações imunológicas do tipo celular e as mediadas por anticorpos são deprimidas por este fármaco, pois ele inibe a proliferação clonal durante a fase de indução da resposta imunológica (Cap. 6) por ação citotóxica sobre as células em divisão. Como ocorre com a própria mercaptopurina, o principal efeito indesejável é a depressão da medula óssea. Outros efeitos tóxicos são náuseas e vômitos, erupções cutâneas e hepatotoxicidade de grau leve.

MICOFENOLATO DE MOFETILA

O micofenolato de mofetila é um derivado semissintético de um antibiótico fúngico usado para evitar a rejeição do órgão. É convertido no organismo em *ácido micofenólico*, que restringe a proliferação de linfócitos T e B e reduz a produção de linfócitos T citotóxicos por inibição da *inosina monofosfato desidrogenase*, uma enzima crucial para a biossíntese *de novo* de purinas nos linfócitos T e B (outras células podem gerar purinas através de outra via), de modo que o fármaco tem uma ação razoavelmente seletiva. É usado, principalmente, para reduzir a rejeição de transplantes.

O micofenolato de mofetila é administrado por via oral e é bem absorvido. Hidróxidos de magnésio e de alumínio comprometem a absorção, e a **colestiramina** reduz as concentrações plasmáticas. O metabólito ácido micofenólico passa pelo ciclo entero-hepático e é eliminado pelos rins na forma de glicuronídeo inativo. São comuns os efeitos adversos gastrintestinais.

LEFLUNOMIDA

A leflunomida tem efeito inibitório relativamente específico sobre linfócitos T ativados. Dá origem a um metabólito que inibe a síntese *de novo* das pirimidinas por inibição da *di-hidro-orotato desidrogenase*. É ativa por via oral e bem absorvida do trato gastrintestinal. Tem meia-vida plasmática prolongada e o metabólito ativo sofre circulação entero-hepática. Os efeitos indesejáveis incluem diarreia, alopecia, elevação das enzimas hepáticas e, na verdade, risco de insuficiência hepática. A prolongada meia-vida aumenta o risco de toxicidade cumulativa.

GLICOCORTICOIDES

A imunossupressão pelos glicocorticoides envolve seus efeitos sobre a resposta imunológica e suas ações anti-inflamatórias. Esses efeitos são descritos no Capítulo 32, e os sítios de ação dos agentes sobre as reações de imunidade celular estão indicados na Figura 26.4. Os glicocorticoides são imunossupressores principalmente porque, como a ciclosporina, restringem a proliferação clonal das células Th através da diminuição da transcrição do gene para IL-2. No entanto, eles também diminuem a transcrição de muitos outros genes de citocinas (incluindo os para TNF- α , IFN- γ , IL-1 e muitas outras interleucinas) tanto na fase de indução como na efetora da resposta imunológica. A síntese e a liberação de proteínas anti-inflamatórias (p. ex., anexina 1, inibidores de protease etc.) também aumentam. Estes efeitos sobre a transcrição são mediados através da inibição da ação de fatores de transcrição, tais como a *proteína-1 ativadora* e o NF κ B.

FÁRMACOS ANTICITOCINAS E OUTROS BIOFÁRMACOS

Os fármacos neste tópico provavelmente representam o maior avanço conceitual e tecnológico que houve no tratamento de inflamação crônica grave em décadas (ver Maini, 2005). Com seu uso, o tratamento pode, pela primeira vez, visar aspectos específicos dos processos patológicos na artrite reumatoide e outros distúrbios inflamatórios. Os fármacos são substâncias *biofarmacêuticas*, ou *biofármacos*, ou seja, são anticorpos frutos de engenharia recombinante e outras proteínas (Cap. 59). Como tais, sua produção é difícil e cara, e isto limita seu uso. No Reino Unido, sua utilização (no National Health Service) fica em geral restrita aos pacientes que não respondem adequadamente a outras terapias com ARMDs e geralmente são fornecidos somente sob supervisão de um especialista. Alguns desses fármacos são administrados em combinação com o metotrexato.

Os fármacos atualmente disponíveis e algumas de suas características e indicações encontram-se na Tabela 26.3. O **adalimumabe**, **etanercepte** e **infliximabe** têm como alvo o TNF- α ; a **anacinra** visa a IL-1. O **rituximabe**, **abatacepte**, **natalizumabe** e o **efalizumabe** têm como alvo receptores presentes nos leucócitos, interferindo com a sinalização ou o trânsito de células ou ainda outras funções. Enquanto esses não são utilizados no tratamento de artrite, o **basiliximabe** e o **dacilizumabe** estão incluídos na tabela, já que previnem a rejeição de órgãos transplantados de forma semelhante — através de bloqueio do receptor de IL-2 e supressão da proliferação das células T.

Existe um debate sobre o alvo preciso dos agentes anti-TNF. Alguns têm como alvo tanto a forma solúvel quanto a forma insolúvel do TNF, enquanto outros são mais seletivos. Os anticorpos que têm como alvo o TNF ligado à membrana (infliximabe e adalimumabe) podem matar a célula hospedeira através da lise induzida pelo sistema complemento. Isso produz uma qualidade diferente de efeito da simples imunoneutralização do mediador solúvel (p. ex., pelo etanercepte). Provavelmente, esse fato é a razão pela qual alguns desses fármacos exibem um perfil farmacológico ligeiramente diferente apesar de apresentarem o mesmo mecanismo de ação (para outros detalhes, ver Arora *et al.*, 2009).

Sendo proteínas, nenhum desses fármacos pode ser administrado por via oral. A administração geralmente é por injeção subcutânea ou infusão intravenosa e seus perfis farmacocinéticos são enormemente variados. Os esquemas de dosagens diferem, porém o anacinra é administrado diariamente, o efalizumabe e o etanercepte uma ou duas vezes por semana, o adalimumabe, infliximabe e o rituximabe, a cada 2 semanas, e o abatacepte e natalizumabe, mensalmente. Eventualmente administra-se uma dose de ataque como preliminar antes da administração regular. Por razões que ainda não estão bem esclarecidas, alguns pacientes não respondem, e a terapia em geral é interrompida se não houver nenhum benefício terapêutico evidente dentro de um período de tempo determinado (geralmente de 2 a 4 semanas).

As citocinas são cruciais para a regulação dos sistemas de defesa do hospedeiro (Cap. 17), e os leucócitos são os principais elementos para seu funcionamento e execução. Seria possível, portanto, predizer-se que a terapia com anticitocinas e antileucócitos — como qualquer tratamento que interfira com a função imunológica — pode precipitar uma doença latente (p. ex., tuberculose, hepatite B) ou encorajar as infecções oportunistas. Dados sugerem que isso pode ser um problema com adalimumabe, etanercepte, infliximabe, natalizumabe e rituximabe. Esse campo foi revisto por Bongartz *et al.* (2006). Outro efeito inesperado observado, porém felizmente raro, é o desenvolvimento de síndrome psoríase-símile (Fiorino *et al.*, 2009). Hipersensibilidade, reações no local da injeção ou sintomas gastrintestinais leves podem ser observados com qualquer desses fármacos.

Tabela 26.3 Agentes biológicos (biofármacos) utilizados no tratamento de doenças inflamatórias

Fármaco	Tipo	Alvo	Indicações
Adalimumabe	Ac monoclonal humanizado	TNF (neutraliza)	AR (moderada – grave), AP, EA, PP, DC
Etanercepte	Proteína de fusão (receptor de TNF solúvel/Ig)	TNF (armadilha para o receptor)	AR (moderada – grave), AP, EA, PP
Infliximabe	Ac quimérico	TNF (neutraliza)	AR ^a (moderada – grave), AP, EA, PP
Rituximabe	Ac monoclonal quimérico	CD20 (antagonista de receptores nas células B)	AR ^a (moderada – grave), alguns cânceres
Anacinra	Proteína recombinante	IL-1 (antagonista do receptor)	AR ^a (moderada – grave)
Abatacepte	Proteína de fusão	B7 (células apresentadoras de antígeno)	AR ^a (moderada – grave)
Efalizumabe	Ac monoclonal humanizado	CD11a (leucócitos: neutraliza)	PP (moderada – grave)
Basiliximabe	Ac monoclonal quimérico	Antagonista do receptor de IL-2 (linfócitos)	Cirurgia de transplante
Daclizumabe	Ac monoclonal humanizado	Antagonista do receptor de IL-2 (linfócitos)	Cirurgia de transplante
Natalizumabe	Ac monoclonal humanizado	VLA-4 em linfócitos (neutraliza)	Esclerose múltipla grave

^aUtilizada em conjunto com metotrexato.

Ac, anticorpo; AP, artrite psoriática; AR, artrite reumatoide; DC, doença de Crohn; EA, espondilite anquilosante; PP, psoríase em placas (p. ex., pele).

FÁRMACOS USADOS NA GOTA

A gota é uma doença metabólica na qual há aumento da concentração de uratos no plasma. O fato está ocasionalmente ligado à indulgência com bebidas alcoólicas, especialmente cerveja, ou alimentos ricos em purinas, como vísceras animais. Outras causas são aumento da renovação (*turnover*) celular, como nas doenças hematológicas malignas, particularmente após tratamento com citotóxicos (Cap. 55), ou por comprometimento da eliminação de ácido úrico. Caracteriza-se por crises intermitentes muito dolorosas de artrite aguda produzida pela deposição de cristais de urato de sódio (um produto do metabolismo das purinas) no tecido sinovial das articulações e em outros locais. O processo desencadeia uma resposta inflamatória, envolvendo ativação dos sistemas de cininas, do complemento e da plasmina (Cap. 17 e Fig. 6.1), geração de produtos da lipoxigenase, como o leucotrieno B₄ (Fig. 17.1), e acúmulo local de granulócitos neutrófilos. Estes englobam os cristais por fagocitose, liberando metabólitos tóxicos do oxigênio que lesam os tecidos e, subsequentemente, causam lise das células com liberação de enzimas proteolíticas. Os cristais de urato induzem também a produção de IL-1 e, possivelmente, de outras citocinas.

Os fármacos usados no tratamento da gota podem atuar das seguintes maneiras:

- Inibindo a síntese de ácido úrico (**alopurinol**, o principal fármaco profilático).
- Aumentando a eliminação de ácido úrico (agentes uricosúricos: **probenecida**, **sulfimpirazona**)
- Inibindo a migração de leucócitos para a articulação (**colchicina**)
- Por efeito anti-inflamatório e analgésico geral (AINEs e ocasionalmente glicocorticoides).

Os usos clínicos estão resumidos no quadro clínico a seguir.

ALOPURINOL

O alopurinol é um análogo de hipoxantina que reduz a síntese de ácido úrico por inibição competitiva da *xantina oxidase* (Fig. 26.5). É convertido primeiramente em aloxantina pela xantina oxidase, e este metabólito, que permanece

no tecido por um tempo considerável, é um eficaz inibidor não competitivo da enzima. Também ocorre certa inibição da síntese *de novo* de purinas.

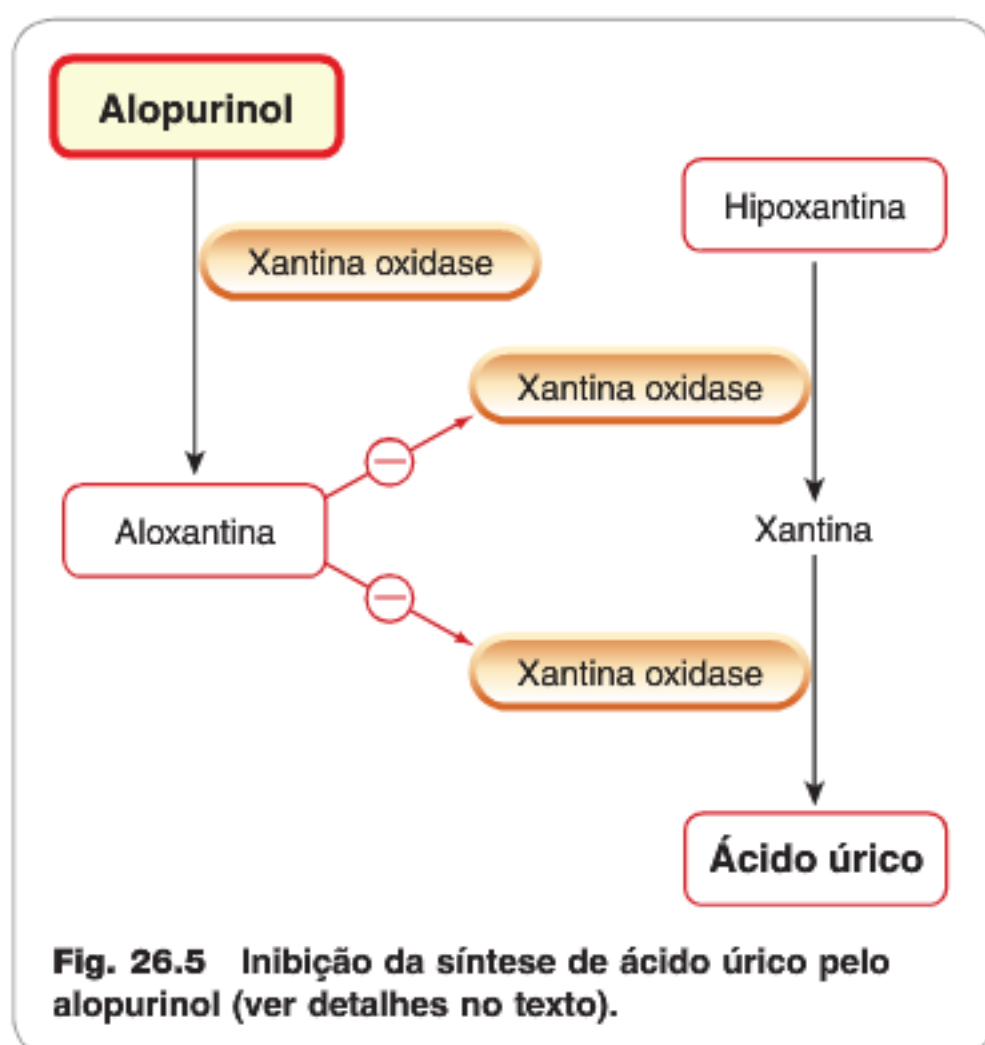
O alopurinol reduz a concentração dos uratos e do ácido úrico relativamente insolúveis nos tecidos, no plasma e na urina, e, ao mesmo tempo, aumenta a concentração de seus precursores mais solúveis, as xantinas e hipoxantinas. A deposição de cristais de urato nos tecidos (*tofós*) é revertida, e a formação de cálculos renais é inibida. O alopurinol é o fármaco de escolha no tratamento em longo prazo da gota, mas não tem efeito no tratamento de uma crise aguda e pode até exacerbar a inflamação.

O alopurinol é administrado por via oral e é bem absorvido. Sua meia-vida é de 2-3 horas; é convertido em aloxantina (Fig. 26.5), cuja meia-vida é de 18-30 horas. A eliminação renal é o resultado do balanço entre filtração glomerular e reabsorção tubular sensível à probenecida.

Fármacos usados em gota e hiperuricemia



- Tratamento da crise aguda de gota:
 - um AINE, p. ex., **ibuprofeno**, **naproxeno**
 - a **colchicina** é útil quando os AINEs são contraindicados.
 - um glicocorticoide, p. ex., **hidrocortisona** (oral, intramuscular ou intra-articular) é outra alternativa para AINEs
- Para profilaxia (em geral, não deve ser iniciada até que o paciente esteja assintomático)
 - **alopurinol**
 - um fármaco uricosúrico (p. ex., **probenecida**, **sulfimpirazona**), para pacientes alérgicos ao alopurinol
 - **rasburicase** por infusão intravenosa para a prevenção e tratamento de hiperuricemia aguda, em pacientes com malignidade hematológica e risco de lise rápida.



Os efeitos adversos são poucos. Podem ocorrer distúrbios gastrintestinais, reações alérgicas (principalmente *rashes*) e alguns problemas sanguíneos, mas geralmente desaparecem por suspensão do fármaco. Doenças de pele potencialmente fatais como síndrome de Stevens-Johnson são raras —, mas devastadoras. Jamais está justificada a reexposição nessas circunstâncias. É comum ocorrerem crises agudas de gota durante os primeiros estágios da terapia (possivelmente em decorrência de alterações físicoquímicas nas superfícies dos cristais de urato quando estes começam a se redissolver), de modo que o tratamento jamais é iniciado durante uma crise aguda, mas sim, geralmente, em associação com um AINE.

O alopurinol aumenta o efeito da **mercaptopurina**, um antimetabólito usado na quimioterapia do câncer (Cap. 55), e também da **azatioprina** (imunossupressor usado para prevenir a rejeição de transplantes; ver adiante), que é metabolizada em mercaptopurina. O alopurinol também aumenta o efeito de outro fármaco antineoplásico, a **ciclofosfamida** (Cap. 55). O efeito da **varfarina** aumenta porque seu metabolismo é inibido.

AGENTES URICOSÚRICOS

Os uricosúricos aumentam a eliminação de ácido úrico por ação direta sobre o túbulo renal (Cap. 28). Os fármacos comuns usados são a **probenecida** e a **sulfimpirazona**. A **benzbromarona** também está disponível para o tratamento de pacientes selecionados com comprometimento renal. Tais fármacos seguem sendo úteis como agentes profiláticos para pacientes com gota recorrente grave que tenham reações adversas intensas ao alopurinol. A sulfimpirazona também tem atividade de AINE. Assim como para o alopurinol, o tratamento com uricosúricos é iniciado juntamente com um AINE. A aspirina e os salicilatos antagonizam a ação dos fármacos uricosúricos e não devem ser utilizados concomitantemente.

Embora não pertença estritamente a este grupo, a **rasburicase** é uma preparação que contém a enzima **ácido úrico oxidase**, algumas vezes utilizada para tratamento agressivo. A substância oxida o ácido úrico no sangue em alantoina, que é mais solúvel e, portanto, mais facilmente eliminada.

COLCHICINA

A colchicina é um alcaloide extraído do açafrão-do-prado (*Colchicum autumnale*). Tem efeito específico na artrite gotosa

e pode ser usada tanto para prevenir como para aliviar as crises agudas. Impede a migração de neutrófilos para a articulação por ligação à *tubulina*, resultando em despolimerização dos microtúbulos e redução da motilidade celular. Os neutrófilos tratados com colchicina desenvolvem uma “marcha ébria”. A colchicina também pode impedir a produção de uma suposta glicoproteína inflamatória pelos neutrófilos que tenham fagocitado cristais de urato, e outros mecanismos também podem ser importantes para a realização dos seus efeitos.

A colchicina é usada por via oral, sendo eliminada em parte no trato gastrintestinal e em parte na urina.

Os efeitos adversos agudos da colchicina são amplamente gastrintestinais: náuseas, vômitos e dor abdominal. A diarreia intensa⁶ pode ser problemática e, com grandes doses, pode vir acompanhada de hemorragia gastrintestinal e lesão renal. Mais raramente, o tratamento prolongado pode causar discrasias sanguíneas, *rashes* ou neuropatia periférica.

ANTAGONISTAS DA HISTAMINA

Há três grupos: antagonistas dos receptores H_1 , H_2 e H_3 . O primeiro grupo foi introduzido por Bovet e colaboradores na década de 1930, época em que os receptores de histamina ainda não tinham sido classificados (na verdade, isto foi possível somente porque estes agentes passaram a estar disponíveis). Assim, por razões históricas, o termo genérico *anti-histamínico* refere-se, convencionalmente, apenas aos antagonistas do receptor H_1 que são usados para tratar várias condições inflamatórias e alérgicas, sendo estes os fármacos discutidos nesta seção. O principal efeito clínico dos antagonistas do receptor H_2 é a inibição da secreção gástrica (Cap. 29). Atualmente existem disponíveis vários agonistas e antagonistas do receptor H_3 , e o potencial para seu uso clínico (principalmente em problemas centrais) está sob investigação.

ANTAGONISTAS DE RECEPTOR H_1 (ANTI-HISTAMÍNICOS)

A Tabela 26.4 mostra detalhes de alguns antagonistas característicos do receptor H_1 . Além desses, existem muitos outros que são principalmente utilizados de forma tópica (p. ex., *sprays* nasais ou colírios) no tratamento da febre do feno e de outros sintomas alérgicos. Tais agentes incluem a **antazolina**, **azelastina**, **epinastina**, **cetotifeno**, **olapatadina** e **emadastina**. Além da atividade antagonista de H_1 , alguns desses fármacos (p. ex., o cetotifeno) também podem possuir propriedades “estabilizadoras de mastócitos” e outras propriedades anti-inflamatórias, não relacionadas com o antagonismo da histamina (ver Assanasen & Naclerio, 2002).

Efeitos farmacológicos

Convencionalmente, os anti-histamínicos são divididos em fármacos da “primeira geração”, que cruzam a barreira hematoencefálica e apresentam ações sedativas, e os fármacos de “segunda geração”, que não o fazem. Alguns agentes da segunda geração (p. ex., **terfenadina**) demonstraram certa toxicidade cardíaca (*torsade de pointes*; Cap. 21). Embora o risco seja extremamente baixo, este era aumentado quando ingerido juntamente com suco de toranja ou com agentes que inibem o citocromo P450 hepático (Caps. 9 e 56). Esses fármacos foram retirados e substituídos por fármacos de “terceira geração”, “seguros para o coração” (via de regra são metabólitos ativos dos fármacos originais, p. ex., **fexofenadina**).

▼ Farmacologicamente, muitos efeitos dos antagonistas dos receptores H_1 derivam das ações da histamina descritas no

⁶Como a margem terapêutica é muito pequena, os reumatologistas costumam dizer que “os pacientes precisam correr antes de poder caminhar”.

Tabela 26.4 Comparação de alguns antagonistas de receptor H_1 sistêmicos de uso comum

Fármaco	Tipo	Usos comuns	Comentários
Cetirizina	Não sedativo	F, U	
Desloratadina	Não sedativo	F, U	Metabólito da loratadina "seguro para o coração"
Fexofenadina	Não sedativo	F, U	Metabólito da terfenadina "seguro para o coração"
Levocetirizina	Não sedativo	F, U	Isômero da cetirizina
Loratadina	Não sedativo	F, U	
Mizolastina	Sedativo	F, U	Pode causar prolongamento do intervalo QT
Alimemazina	Sedativo	U	Usada em pré-medicação anestésica
Clorfeniramina	Sedativo	F, U, EA	
Clemastina	Sedativo	F, U	
Ciproheptadina	Sedativo	F, U	Também usada para enxaqueca
Hidroxizina	Sedativo	U	Também usada no tratamento da ansiedade
Prometazina	Sedativo	F, U, EA, S	Também usada para cinetose
Cinarizina	Sedativo	–	Usada no tratamento de náuseas, êmese e cinetose
Ciclizina	Sedativo	–	Usada no tratamento de náuseas, êmese e cinetose

EA, emergência alérgica (p. ex., choque anafilático); F, febre do feno; S, sedação; U, urticária e/ou prurido.
(Extraída do *British Medical Formulary*.)

Capítulo 17. Por exemplo, eles reduzem *in vitro* a contração mediada pela histamina da musculatura lisa brônquica, intestinal e uterina. Inibem o aumento da permeabilidade vascular e do broncoespasmo em cobaias induzidos pela histamina *in vivo*, mas esses efeitos são infelizmente de pouco valor no caso de broncoespasmos alérgicos no homem. Os usos clínicos dos antagonistas dos receptores H_1 encontram-se resumidos no quadro clínico.

Os "efeitos colaterais" do SNC de alguns antagonistas dos receptores H_1 mais antigos são às vezes clinicamente mais úteis dos que os efeitos anti- H_1 periféricos. Alguns produzem acentuada sedação e podem ser utilizados com esse propósito (p. ex., **clorfeniramina**; Tabela 26.4). Alguns são antieméticos e são utilizados para prevenir cinetose (p. ex., **prometazina**; Cap. 29).

Vários antagonistas dos receptores H_1 exercem um discreto bloqueio de receptores α_1 -adrenérgicos (um exemplo é o fenotiazínico prometazina). A **ciproheptadina** é antagonista tanto de receptores de 5-hidroxitriptamina como de receptores H_1 .

Aspectos farmacocinéticos

A maioria dos antagonistas do receptor H_1 é bem absorvida quando administrada por via oral, e mantém-se eficaz por 3-6 horas, embora haja exceções. Ao que parece, a maioria tem ampla distribuição por todo o organismo, mas alguns não atravessam a barreira hematoencefálica, como, por exemplo, os fármacos não sedativos mencionados anteriormente (Tabela 26.4). São sobretudo metabolizados no fígado e eliminados na urina.

Quando os anti-histamínicos são utilizados para tratar alergias, os efeitos sedativos no SNC geralmente são inconvenientes, porém em outras ocasiões (p. ex., em crianças pequenas na hora de dormir) tais efeitos são mais desejáveis. Mesmo nessas circunstâncias, outros efeitos no SNC, como tontura e fadiga, não são bem-vindos.

Muitos anti-histamínicos possuem efeitos colaterais periféricos antimuscarínicos. O mais comum destes é a boca seca, porém podem também ocorrer visão embaçada, constipação e retenção urinária. Manifestam-se também efeitos adversos

Usos clínicos dos antagonistas do receptor H_1 da histamina



- Reações alérgicas (Cap. 16):
 - fármacos não sedativos (p. ex., **fexofenadina**, **cetirizina**) são usados em rinite alérgica (febre do feno) e urticária
 - Preparações tópicas podem ser úteis para picadas de insetos
 - as formulações injetáveis são úteis como complemento da epinefrina (adrenalina) para hipersensibilidades medicamentosas graves e tratamento de emergência da anafilaxia.
- Como antieméticos (Cap. 29):
 - prevenção de cinetose (p. ex., **ciclizina**, **cinarizina**)
 - outras causas de náuseas, especialmente distúrbios labirínticos.
- Para sedação (Cap. 43; p. ex., **prometazina**).

dissociados de seus mecanismos de ação; são razoavelmente comuns os distúrbios gastrintestinais; após aplicação tópica pode ocorrer dermatite alérgica.

POSSÍVEIS AVANÇOS FUTUROS

Sem dúvida, a área mais excitante atualmente em desenvolvimento está dentro dos "biofármacos" (Cap. 59). O sucesso dos agentes anti-TNF tem sido muito gratificante; é bem provável que tenha continuidade o uso habilidoso da engenharia recombinante de proteômica para produzir anticorpos que neutralizem inflamógenos ou bloqueiem receptores

presentes em leucócitos ou moléculas de adesão. Particularmente encorajadoras foram as notícias dos resultados clínicos iniciais de que a utilização do rituximabe e do metotrexato em combinação pode, de fato, impedir o desenvolvimento da artrite reumatoide, caso sejam administrados cedo o suficiente. Alguns outros biofármacos encontram-se em estágio avançado de ensaios clínicos*,⁸ incluindo o **tocilizumabe** (anti-IL6), **certilizumabe pegol** (anti-TNF), **golimumabe** (anti-TNF), **ofatumumabe** (anti-CD20) e **ocrelizumabe** (anti-CD20). O principal problema com esse setor não é a eficácia dos fármacos, mas sim seu custo e a ausência de biodisponibilidade oral, o que coloca uma barreira grave nos orçamentos e os impedem de serem utilizados como terapia de primeira escolha. Espera-se encontrar maneiras de reduzir o custo da produção e do desenvolvimento nessa importante tecnologia.

Obviamente, uma alternativa de baixo custo aos anticorpos neutralizantes anti-TNF será bem-vinda. A *enzima conversora de TNF* (TACE, do inglês, *TNF converting enzyme*) cliva o TNF associado à membrana, liberando a forma solúvel ativa e, portanto, constituindo um alvo atrativo. Uma série de possíveis pequenas moléculas inibidoras dessa enzima encontra-se na fase II de ensaios clínicos, e os resultados estão sendo aguardados (ver revisão em Moss *et al.*, 2008).

Um grande golpe para a área dos AINEs (e, na verdade, para a indústria farmacêutica em geral) foi a recente contro-

vérsia cercando a aumentada incidência de trombose coronariana em pacientes sob uso de inibidores da COX-2 e a retirada do mercado de alguns membros proeminentes desta classe, por esta e outras razões. As evidências que estão surgindo de que os AINEs tradicionais também podem ter efeitos colaterais cardiovasculares semelhantes têm envolvido em sombra nossa terapêutica vigente.⁷ No momento da elaboração deste texto, ainda é cedo demais para dizer exatamente como esta situação desconcertante será resolvida (Ray *et al.*, 2009).

Uma das poucas inovações na área sitiada dos AINEs tem sido a elaboração e síntese de complexos AINEs-óxido nítrico (NO) — ou seja, AINEs convencionais com grupos doadores de NO fixados por ligações éster. A capacidade destes fármacos de liberar NO após hidrólise no plasma e no líquido tecidual tem por objetivo reduzir o risco de eventos ulcerogênicos e aumentar a atividade anti-inflamatória, presumivelmente pelos efeitos benéficos das baixas concentrações de NO (Cap. 20). Alguns destes fármacos (p. ex., **naproxcinod**, um derivado do naproxeno)**⁹ estão atualmente em fase de ensaios clínicos (Stefano & Distrutti, 2007). Yedgar *et al.* (2007) discutem algumas abordagens alternativas para manipular a produção ou ação dos mediadores eicosanoides da inflamação.

⁷Isto não se aplica, claramente, à aspirina de baixa dose.

^{**}Nota da Revisão Científica: A notação *cinod* define esse subgrupo de AINEs, e deriva da expressão *cyclo-oxygenase inhibitor nitric oxide donors*. O **naproxcinod** ainda não consta na lista DCB da Anvisa em vigor.

REFERÊNCIAS E LEITURA ADICIONAL

AINEs e coxibes

- Baigent, C.L., Blackwell, L., Collins, R., et al., 2009. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 373, 1849–1860. (*Um estudo importante sobre o uso da aspirina para a prevenção de doença cardiovascular. Provavelmente de muita influência*)
- Bazan, N.G., 2001. COX-2 as a multifunctional neuronal modulator. *Nat. Med.* 7, 414–415. (*Tratamento sucinto sobre o possível papel da COX-2 no SNC; diagramas úteis*)
- Boers, M., 2001. NSAIDs and selective COX-2 inhibitors: competition between gastroprotection and cardioprotection. *Lancet* 357, 1222–1223. (*Editorial que analisa de forma rígida os dois principais estudos aleatórios (randomizados) e duplo-cegos sobre a toxicidade gastrointestinal dos inibidores seletivos de COX-2 em comparação com os AINEs não seletivos*)
- Boutaud, O., Aronoff, D.M., Richardson, J.H., et al., 2002. Determinants of the cellular specificity of acetaminophen as an inhibitor of prostaglandin H₂ synthases. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99, 7130–7135. (*Propõe uma solução para o mistério do paracetamol: leia juntamente com Ouellet et al., 2001, adiante*)
- Chandrasekharan, N.V., Dai, H., Roos, K.L., et al., 2002. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99, 13926–13931. (*Descrição de uma nova isoenzima da COX: a COX-3. Em seres humanos, o RNAm da COX-3 é expresso em maior quantidade no córtex cerebral e no coração. Ela é inibida de modo seletivo por fármacos analgésicos/antipiréticos, como o paracetamol, e também é inibida por alguns outros AINEs*)
- FitzGerald, G.A., Patrono, C., 2001. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N. Engl. J. Med.* 345, 433–442. (*Excelente discussão sobre os inibidores seletivos da COX-2*)
- Flower, R.J., 2003. The development of COX-2 inhibitors. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2, 179–191. (*Revisa os trabalhos que levaram ao desenvolvimento dos inibidores da COX-2; vários diagramas úteis*)
- Fries, J.F., 1983. Measuring the quality of life in relation to arthritis therapy. *Postgrad. Med. May*, 49–56.
- Fries, J.F., 1998. Quality-of-life considerations with respect to arthritis and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am. J. Med.* 104, 14S–20S; discussion 21S–22S.
- Harris, R.E., Beebe-Donk, J., Doss, H., Burr Doss, D., 2005. Aspirin, ibuprofen, and other non-steroidal anti-inflammatory drugs in cancer prevention: a critical review of non-selective COX-2 blockade. *Oncol. Rep.* 13, 559–583. (*Trabalho interessante que trata do uso dos AINEs no tratamento do câncer; este é um campo em rápido progresso como uma nova área terapêutica dos AINEs*)
- Hawkey, C.J., 2001. Gastrointestinal toxicity of non-steroid anti-inflammatory drugs. In: Vane, J.R., Botting, R.M. (Eds.), *Therapeutic roles of selective COX-2 inhibitors*. William Harvey Press, London, pp. 355–394. (*Registro claro e detalhado dos efeitos adversos dos AINEs*)
- Henry, D., Lim, L.L., Garcia Rodriguez, L.A., et al., 1996. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ* 312, 1563–1566. (*Análise substancial dos efeitos gastrointestinais dos AINEs não seletivos*)
- Hinz, B., Cheremina, O., Brune, K., 2008. Acetaminophen (paracetamol) is a selective cyclooxygenase-2 inhibitor in man. *FASEB J.* 22, 383–390.
- Luong, C., Miller, A., Barnett, J., et al., 1996. Flexibility of the NSAID binding site in the structure of human cyclooxygenase-2. *Nat. Struct. Biol.* 3, 927–933. (*Um trabalho de pesquisa importante que detalha a estrutura cristalina da COX-2 e sua relevância para a ação dos AINEs e coxibes. Leitura essencial se você está realmente interessado no assunto*)
- Ouellet, M., Percival, M.D., 2001. Mechanism of acetaminophen inhibition of cyclooxygenase isoforms. *Arch. Biochem. Biophys.* 387, 273–280. (*Propõe uma solução para o mistério do paracetamol: leia juntamente com Boutaud et al., 2002, ver anteriormente*)
- Ray, W.A., Varas-Lorenzo, C., Chung, C.P., et al., 2009. Cardiovascular risks of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients after hospitalization for serious coronary heart disease. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes* 2, 155–163. (*Este artigo, juntamente com um editorial nas páginas 146–147 do mesmo volume, apresenta e comenta as descobertas dos estudos observacionais sobre o risco cardiovascular de uma gama de coxibes e AINEs. Provavelmente um estudo de grande influência*)
- Skjellbred, P., Løkken, P., Skoglund, L.A., 1984. Post-operative administration of acetaminophen to reduce swelling and other inflammatory events. *Curr. Ther. Res.* 35, 377–385. (*Um estudo que mostra que o paracetamol pode ter propriedades anti-inflamatórias em algumas circunstâncias*)

- Vane, J.R., 1971. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat. New Biol.* 231, 232-239. (O artigo definitivo, original, que propôs a inibição da ciclo-oxigenase como mecanismo de ação dos fármacos semelhantes à aspirina)
- Vane, J.R., Botting, R.M. (Eds.), 2001. Therapeutic roles of selective COX-2 inhibitors. William Harvey Press, London, p. 584. (Livro excepcional escrito por vários autores, analisando todos os aspectos dos mecanismos de ação, dos efeitos principais e adversos, e do papel clínico dos inibidores da COX-2 em diversos tecidos; excelente abrangência)
- Wallace, J.L., 2000. How do NSAIDs cause ulcer disease? *Baillière's Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 14, 147-159. (Propõe uma ideia interessante em relação ao papel das duas isoformas de COX na homeostasia gástrica)
- Warner, T.D., Mitchell, J.A., 2004. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *FASEB J.* 18, 790-804. (Excelente revisão sobre os inibidores de COX-1/2 e os méritos relativos dos coxibes e o papel fisiológico da COX-2)
- Whittle, B.J.R., 2001. Basis of gastrointestinal toxicity of non-steroid anti-inflammatory drugs. In: Vane, J.R., Botting, R.M. (Eds.), Therapeutic roles of selective COX-2 inhibitors. William Harvey Press, London, pp. 329-354. (Excelente texto; diagramas muito bons)
- Wolfe, M.M., Lichtenstein, D.R., Singh, G., 1999. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N. Engl. J. Med.* 340, 1888-1899. (Revisa a epidemiologia das complicações gastrintestinais dos AINEs, relatando os fatores de risco, a patogênese da lesão gastrintestinal e o tratamento; breve discussão sobre os fármacos seletivos para a COX-2 e os AINEs que liberam óxido nítrico)
- Yedgar, S., Krinsky, M., Cohen, Y., Flower, R.J., 2007. Treatment of inflammatory diseases by selective eicosanoid inhibition: a double-edged sword? *Trends Pharmacol. Sci.* 28, 459-464. (Um artigo muito acessível que trata das desvantagens da terapia com os AINEs atuais e revisa potenciais soluções para os problemas)
- Fármacos antirreumáticos**
- Allred, A., Emery, P., 2001. Leflunomide: a novel DMARD for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin. Pharmacother.* 2, 125-137. (Revisão útil e atualizada desse fármaco modificador da doença que é relativamente novo)
- Bondeson, J., 1997. The mechanisms of action of disease-modifying antirheumatic drugs: a review with emphasis on macrophage signal transduction and the induction of proinflammatory cytokines. *Gen. Pharmacol.* 29, 127-150. (Revisão boa e detalhada, discutindo os possíveis mecanismos de ação desses fármacos)
- Borel, J.F., Baumann, G., Chapman, I., et al., 1996. In vivo pharmacological effects of ciclosporin and some analogues. *Adv. Pharmacol.* 35, 115-246. (Borel teve papel fundamental no desenvolvimento da ciclosporina)
- Cutolo, M., 2002. Effects of DMARDs on IL-1Ra levels in rheumatoid arthritis: is there any evidence? *Clin. Exp. Rheumatol.* 20 (Suppl 27), S26-S31. (Revisa as ações dos ARMDs sobre a geração e liberação do antagonista endógeno de IL-1. Uma visão interessante sobre o mecanismo de ação desses fármacos)
- Gummert, J.F., Ikonen, T., Morris, R.E., 1999. Newer immunosuppressive drugs: a review. *J. Am. Soc. Nephrol.* 10, 1366-1380. (Revisão abrangente sobre leflunomida, micofenolato de mofetila, sirolimo, tacrolimo e anticorpos contra o receptor de IL-2)
- Hochberg, M.C., 1999. Early aggressive DMARD therapy: the key to slowing disease progression in rheumatoid arthritis. *Scand. J. Rheumatol. Suppl.* 112, 3-7. (Uma boa revisão geral da terapia com ARMDs e do uso desses fármacos no tratamento da doença reumática. Artigo escrito antes da recente explosão de agentes anticitocinas e outros biofármacos)
- Morris, R.E., 1995. Mechanisms of action of new immunosuppressive drugs. *Ther. Drug Monit.* 17, 564-569. (Revisão sucinta e didática)
- Rau, R., 2005. Have traditional DMARDs had their day? Effectiveness of parenteral gold compared to biologic agents. *Clin. Rheumatol.* 24, 189-202. (Discute sobre a sólida posição dos ARMDs na clínica, apesar da introdução dos novos biofármacos)
- Smolen, J.S., Kalden, J.R., Scott, D.L., et al., 1999. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 353, 259-260. (Fornece detalhes dos resultados de um ensaio clínico que mostra a eficácia da leflunomida)
- Snyder, S.H., Sabatini, D.M., 1995. Immunophilins and the nervous system. *Nat. Med.* 1, 32-37. (Boa cobertura sobre o mecanismo de ação da ciclosporina e de fármacos relacionados)
- Agentes anticitocinas e outros biofármacos**
- Arora, T., Padaki, R., Liu, L., et al., 2009. Differences in binding and effector functions between classes of TNF antagonists. *Cytokine* 45, 124-131. (Um artigo que detalha a significância das ações neutralizantes desses fármacos sobre o TNF associado à membrana em contraposição à neutralização do TNF solúvel)
- Bongartz, T., Sutton, A.J., Sweeting, M.J., et al., 2006. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 295, 2275-2285. (O título é autoexplicativo)
- Breedevel, F.C., 2000. Therapeutic monoclonal antibodies. *Lancet* 355, 735-740. (Boa revisão sobre a potencial aplicabilidade clínica dos anticorpos monoclonais)
- Carterton, N.L., 2000. Cytokines in rheumatoid arthritis: trials and tribulations. *Mol. Med. Today* 6, 315-323. (Boa revisão sobre os agentes moduladores da ação de TNF- α e IL-1; diagrama simples e claro sobre a ação celular dessas citocinas, e resumos dos ensaios clínicos dos agentes em forma tabular)
- Choy, E.H.S., Panayi, G.S., 2001. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.* 344, 907-916. (Descrição clara da patogênese da artrite reumatoide, com ênfase nas células e mediadores envolvidos no dano das articulações; excelentes diagramas sobre a interação das células inflamatórias e do mecanismo de ação dos agentes anticitocinas)
- Feldmann, M., 2002. Development of anti-TNF therapy for rheumatoid arthritis. *Nat. Rev. Immunol.* 2, 364-371. (Excelente revisão sobre o papel das citocinas na artrite reumatoide e os efeitos da terapia anti-TNF)
- Fiorino, G., Allez, M., Malesci, A., Danese, E., 2009. Review article: anti TNF-alpha induced psoriasis in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 29, 921-927. (Trata desse raro e inesperado efeito adverso da terapia anti-TNF)
- Maini, R.N., 2005. The 2005 International Symposium on Advances in Targeted Therapies: what have we learned in the 2000s and where are we going? *Ann. Rheum. Dis.* 64 (suppl 4), 106-108. (Uma revisão atualizada sobre o papel das citocinas na patogênese da artrite reumatoide e os resultados de ensaios clínicos com terapia anti-TNF e anti-IL-1)
- O'Dell, J.R., 1999. Anticytokine therapy—a new era in the treatment of rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.* 340, 310-312. (Editorial com uma excelente cobertura sobre o papel do TNF- α na artrite reumatoide; resume as diferenças entre o infliximabe e o etanercepte)
- Anti-histamínicos**
- Assanase, P., Naclerio, R.M., 2002. Antiallergic anti-inflammatory effects of H₁-antihistamines in humans. *Clin. Allergy Immunol.* 17, 101-139. (Um trabalho interessante que revisa vários mecanismos alternativos por meio dos quais os anti-histamínicos podem regular a inflamação)
- Leurs, R., Blandina, P., Tedford, C., Timmerm, N.H., 1998. Therapeutic potential of histamine H₃ receptor agonists and antagonists. *Trends Pharmacol. Sci.* 19, 177-183. (Descreve os agonistas e antagonistas dos receptores H₃ disponíveis e seus efeitos sobre vários modelos farmacológicos, e discute as possíveis aplicações terapêuticas)
- Simons, F.E.R., Simons, K.J., 1994. Drug therapy: the pharmacology and use of H₁-receptor-antagonist drugs. *N. Engl. J. Med.* 23, 1663-1670. (Um tanto desatualizado atualmente, mas contém um eficiente tratamento do tópico do ponto de vista clínico)
- Novas perspectivas**
- Moss, M.L., Sklair-Tavron, L., Nudelman, R., 2008. Drug insight: tumor necrosis factor-converting enzyme as a pharmaceutical target for rheumatoid arthritis. *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* 4, 300-309. (Revisão acessível sobre esse potencialmente importante novo conceito. Alguns bons diagramas)
- Stefano, F., Distrutti, E., 2007. Cyclo-oxygenase (COX) inhibiting nitric oxide donating (CINODs) drugs: a review of their current status. *Curr. Top. Med. Chem.* 7, 277-282. (O título é autoexplicativo)

Sistema respiratório

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Os aspectos básicos da fisiologia respiratória (regulação da musculatura lisa das vias respiratórias, vasculatura pulmonar e glândulas) são considerados como base para a discussão das doenças pulmonares e seu tratamento. Dedicamos a maior parte do capítulo à asma, lidando primeiro com a patogênese e depois abordando os principais fármacos usados em seu tratamento e prevenção — os broncodilatadores e anti-inflamatórios inalatórios. Discutimos também a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Há tópicos curtos sobre emergências alérgicas, surfactantes e o tratamento da tosse. Outras doenças pulmonares importantes, como infecções bacterianas (p. ex., tuberculose e pneumonias agudas) e doenças malignas, são tratadas nos Capítulos 50 e 55, respectivamente, ou não são passíveis de tratamento medicamentoso (p. ex., doenças pulmonares ocupacionais e intersticiais). Os anti-histamínicos, importantes no tratamento da febre do feno, estão no Capítulo 26. A hipertensão pulmonar é enfocada no Capítulo 22.

FISIOLOGIA DA RESPIRAÇÃO

CONTROLE DA RESPIRAÇÃO

A respiração é controlada por descargas rítmicas espontâneas que partem do centro respiratório no bulbo, moduladas por aferências provenientes de centros pontinos e de centros mais altos do sistema nervoso central (SNC), e de aferentes vagais dos pulmões. Vários fatores químicos afetam o centro respiratório, incluindo a pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial ($P_A\text{CO}_2$) por ação sobre os quimiorreceptores bulbares, e a do oxigênio ($P_A\text{O}_2$), por ação sobre os quimiorreceptores nos glomos caróticos.

Certo controle voluntário pode se sobrepor à regulação automática da respiração, implicando conexões entre o córtex e os neurônios motores que inervam os músculos da respiração. A poliomielite bulbar e certas lesões no tronco encefálico acarretam perda da regulação automática da respiração, sem perda da regulação voluntária.¹

REGULAÇÃO DA MUSCULATURA, DOS VASOS E DAS GLÂNDULAS DAS VIAS AÉREAS

Os receptores de irritantes e as fibras C respondem a irritantes químicos e ao ar frio, e também a mediadores inflamatórios

(ver a seguir). As vias eferentes que controlam as vias aéreas compreendem nervos parassimpáticos colinérgicos e nervos inibitórios não adrenérgicos, não colinérgicos (NANC) (Cap. 12). As vias aéreas doentes também sofrem influência de mediadores inflamatórios (Cap. 17) e mediadores broncoconstritores NANC.

O tônus do músculo brônquico influencia a resistência das vias aéreas, que também é afetada pelo estado da mucosa e pela atividade das glândulas nos pacientes com asma e bronquite. A resistência das vias aéreas pode ser medida indiretamente por instrumentos que registram o volume ou o fluxo da expiração forçada. VEF_1 é o volume expiratório forçado em 1 segundo. O pico do fluxo expiratório (PFE) é o fluxo máximo (expresso em l/min) após uma inspiração completa; este é mais simples de medir ao pé do leito em relação ao VEF_1 , do qual é muito próximo.

VIAS EFERENTES

Inervação autônoma

Uma revisão sobre a inervação autônoma das vias aéreas humanas está em van der Velden & Hulsmann (1999).

Inervação parassimpática. A inervação parassimpática dos músculos lisos brônquicos predomina. Os gânglios parassimpáticos estão imersos nas paredes dos brônquios e bronquíolos, e as fibras pós-ganglionares inervam os músculos lisos das vias aéreas, os músculos lisos vasculares e as glândulas. Estão presentes três tipos de receptores muscarínicos (M) (Cap. 13, Tabela 13.2). Os receptores M_3 são farmacologicamente os mais importantes. São encontrados na musculatura lisa e nas glândulas dos brônquios e medeiam a constrição brônquica e a secreção de muco. Os receptores M_1 estão localizados nos gânglios e nas células pós-sinápticas e facilitam a neurotransmissão nicotínica, enquanto os receptores M_2 são autorreceptores inibitórios que medeiam a retroalimentação negativa sobre a liberação de acetilcolina por nervos colinérgicos pós-ganglionares. A estimulação do vago causa broncoconstrição — principalmente nas grandes vias aéreas. Discute-se adiante a possível relevância clínica da heterogeneidade dos receptores muscarínicos nas vias aéreas.

Uma população distinta de nervos NANC (Cap. 12) também regula as vias aéreas. Dentre os broncodilatadores liberados por esses nervos estão o *polipeptídeo intestinal vasoativo* (Tabela 12.2) e o *óxido nítrico* (NO; Cap. 20).

Inervação simpática. Os nervos simpáticos inervam as glândulas e vasos traqueobrônquicos, mas não a musculatura lisa das vias aéreas humanas. Os receptores β -adrenérgicos, contudo, expressam-se abundantemente na musculatura lisa das vias aéreas humanas (bem como nos mastócitos, no epitélio, nas glândulas e nos alvéolos), e os agonistas β relaxam a musculatura lisa brônquica, inibem a liberação de mediadores dos mastócitos e aumentam a depuração mucociliar (ver adiante). No homem, os receptores β -adrenérgicos nas vias aéreas são da variedade β_2 .

Além da inervação autônoma, fibras sensoriais não mielinizadas ligadas a receptores de irritantes nos pulmões liberam taquicinas como *substância P*, *neurocinina A* e *neurocinina B* (Caps. 19 e 41), os quais atuam na musculatura lisa, nas células secretórias e inflamatórias, produzindo *inflamação neurogênica*.

¹Conhecida como maldição de Ondina. Ondina era uma ninfa aquática que se apaixonou por um mortal. Quando ele se mostrou infiel, o rei das ninfas da água lançou-lhe uma maldição — ele precisava ficar acordado para respirar. Quando finalmente foi vencido pelo cansaço, caiu no sono e morreu.

Regulação da musculatura, dos vasos e das glândulas das vias aéreas



Vias aferentes

- Os receptores de irritantes e as fibras C respondem a substâncias químicas exógenas, a mediadores inflamatórios e a estímulos físicos (p. ex., ar frio).

Vias eferentes

- Os nervos parassimpáticos causam broncoconstrição e secreção de muco através dos receptores M_3 .
- Os nervos simpáticos inervam os vasos e as glândulas, mas não a musculatura lisa das vias aéreas.
- Os agonistas dos receptores β_2 -adrenérgicos relaxam a musculatura lisa das vias aéreas. Este fato é de importância em farmacologia.
- Os nervos inibitórios não adrenérgicos, não colinérgicos (NANC) relaxam a musculatura lisa das vias aéreas por liberação de óxido nítrico e peptídeo intestinal vasoativo.
- Os nervos NANC excitatórios causam neuroinflamação por liberação de taquicinas: substância P e neurocinina A.

RECEPTORES SENSITIVOS E VIAS AFERENTES

Receptores de estiramento de adaptação lenta controlam a respiração através do centro respiratório. Também são importantes *fibras C* sensitivas não mielinizadas e *receptores de irritantes* de adaptação rápida associados a fibras vagais mielinizadas.

Estímulos físicos ou químicos, atuando sobre receptores de irritantes em fibras mielinizadas nas vias aéreas superiores e/ou receptores das fibras C nas vias aéreas inferiores, causam tosse, broncoconstrição e secreção de muco. Tais estímulos incluem ar frio e irritantes, como amônia, dióxido de enxofre, fumaça de cigarro e a ferramenta farmacológica experimental *capsaicina* (Cap. 41), bem como os mediadores inflamatórios endógenos.

DOENÇA PULMONAR E SEU TRATAMENTO

Os sintomas comuns de doença pulmonar incluem falta de ar, sibilos, dor no peito e tosse com ou sem produção de escarro ou hemoptise — sangue no escarro. De maneira ideal, o tratamento é o da doença subjacente, mas, algumas vezes, o tratamento sintomático, por exemplo, da tosse, é tudo o que é possível. O pulmão é um órgão-alvo importante de muitas doenças abordadas em outras partes neste livro, incluindo infecções (Caps. 50-54), malignidades (Cap. 55) e doenças ocupacionais e reumatológicas; os fármacos (p.ex., **amiodarona**; **metotrexato**) podem lesionar o tecido pulmonar e causar fibrose pulmonar. A insuficiência cardíaca leva ao edema pulmonar (Cap. 22). Doença tromboembólica (Cap. 24) e hipertensão pulmonar (Cap. 22) afetam a circulação pulmonar. No presente capítulo, concentramo-nos em duas doenças importantes das vias aéreas: asma e DPOC.

ASMA BRÔNQUICA

A asma é a doença crônica mais comum em crianças em países economicamente desenvolvidos e também é comum em adultos. Sua prevalência e gravidade estão em cresci-

mento. É uma doença inflamatória na qual há obstrução recorrente e reversível das vias aéreas em resposta a estímulos irritantes que são fracos demais para afetar os não asmáticos. A obstrução geralmente causa sibilos e merece tratamento medicamentoso, embora a história natural da asma inclua remissões espontâneas.² A reversibilidade da resposta das vias aéreas na asma contrasta com a DPOC, em que a obstrução não é reversível ou, na melhor das hipóteses, é incompletamente reversível por broncodilatadores.

CARACTERÍSTICAS DA ASMA

Os pacientes asmáticos apresentam crises intermitentes de sibilos, falta de ar — com dificuldade especialmente na expiração e, algumas vezes, tosse. Como explicado anteriormente, as crises agudas são reversíveis, mas o distúrbio patológico subjacente pode progredir em pacientes mais idosos, até um estado crônico que se assemelha superficialmente à DPOC.

A asma grave aguda (também conhecida como *estado de mal asmático*) não é facilmente revertida e causa hipoxemia. É necessária a hospitalização, pois a condição, que pode ser fatal, exige tratamento pronto e enérgico.

A asma se caracteriza por:

- inflamação das vias aéreas
- hiper-reatividade brônquica
- obstrução reversível das vias aéreas.

O termo *hiper-reatividade brônquica* (ou hiper-responsividade) refere-se à sensibilidade anormal a uma ampla variedade de estímulos, como os irritantes químicos, o ar frio e fármacos estimulantes, todos os quais podem resultar em broncoconstrição. Na asma alérgica, essas características podem ser iniciadas pela sensibilização a alérgeno(s), mas, uma vez estabelecidas, as crises de asma podem ser desencadeadas por vários estímulos, como infecção viral, exercício (no qual o estímulo pode ser o ar frio e/ou ressecamento das vias aéreas) e poluentes atmosféricos, como o dióxido de enxofre. A dessensibilização imunológica aos alérgenos, como o pólen ou ácaros da poeira, é popular em alguns países, mas não é superior ao tratamento convencional com fármacos inalatórios.

PATOGÊNESE DA ASMA

A patogênese da asma envolve fatores genéticos e ambientais, e a própria crise asmática consiste, em muitos indivíduos, em duas fases principais: uma imediata e uma tardia (Fig. 27.1).

Numerosas células e mediadores têm participação, e os detalhes completos dos eventos complexos envolvidos ainda são controversos (Walter & Holtzman, 2005). O relato simplificado a seguir pode fornecer uma base para compreensão do uso racional de fármacos no tratamento da asma.

Os asmáticos têm linfócitos T ativados, com um perfil *T helper* (Th2) de produção de citocinas (Cap. 17 e Tabela 6.2) em sua mucosa brônquica. Não se compreende completamente como essas células são ativadas, mas os alérgenos (Fig. 27.2) são um dos mecanismos. As citocinas Th2 liberadas fazem o seguinte:

- Atraem outros granulócitos inflamatórios, especialmente os eosinófilos, para a superfície da mucosa. A interleucina (IL)-5 e o fator estimulante de colônias de granulócitos-macrófagos induzem os eosinófilos a

²William Osler, decano dos clínicos americanos e britânicos do século XIX, escreveu que “o asmático arqueja até a idade avançada” — isso numa época em que o fármaco mais eficaz que ele poderia oferecer era fumar cigarros de estramônio, uma erva medicinal cujos efeitos antimuscarínicos eram compensados pela irritação direta causada pela fumaça. Seu uso persistiu em escolas particulares inglesas até os anos 1950, como pôde atestar um dos autores — para inveja de seus colegas contemporâneos!

produzir cisteinil-leucotrienos e a liberar proteínas dos grânulos que lesam o epitélio. Esse dano é uma causa de hiper-responsividade brônquica.

- Promovem síntese de imunoglobulina (Ig)E e responsividade em alguns asmáticos (a IL-4 e a IL-13 "ligam" os linfócitos B para síntese de IgE e causam expressão de receptores de IgE em mastócitos e eosinófilos; também aumentam a adesão de eosinófilos ao endotélio).

Alguns asmáticos, além desses mecanismos, também são *atópicos* — ou seja, produzem uma IgE específica para alérgenos que se liga a mastócitos nas vias aéreas. O alérgeno inalado estabelece ligações cruzadas de moléculas de IgE nos mastócitos, desencadeando sua desgranulação com liberação de histamina e leucotrieno B₄, ambos broncoconstritores

poderosos aos quais os asmáticos são especialmente sensíveis em razão de sua hiper-responsividade das vias aéreas. Este fato proporciona um mecanismo para a exacerbação aguda da asma em indivíduos atópicos expostos a alérgenos. A eficácia do **omalizumabe** (um anticorpo anti-IgE; ver adiante) serve para enfatizar a importância da IgE na patogênese da asma como em outras doenças alérgicas. Gases nocivos (p. ex., dióxido de enxofre, ozônio) e desidratação das vias aéreas também podem causar desgranulação de mastócitos.

Os clínicos costumam referir-se a asma atópica ou "extrínseca" e asma não atópica ou "intrínseca"; neste texto damos preferência aos termos alérgica e não alérgica.

Fase imediata da crise asmática

Na asma alérgica, a fase imediata (*i. e.*, a resposta inicial à provocação pelo alérgeno) ocorre abruptamente e é causada, principalmente, por espasmo da musculatura lisa brônquica. A interação do alérgeno com a IgE fixada em mastócitos causa liberação de histamina, leucotrieno B₄ e prostaglandina (PG) D₂ (Cap. 17).

Outros mediadores liberados incluem IL-4, IL-5, IL-13, proteína inflamatória 1α dos macrófagos e fator de necrose tumoral (TNF)-α.

Várias quimiotaxinas e quimiocinas (Cap. 17) atraem leucócitos — particularmente eosinófilos e células mononucleares — para a área, preparando o terreno para a fase tardia (Fig. 27.3).

Fase tardia

A fase tardia ou resposta tardia (Figs. 27.1 e 27.3) pode ser noturna. Em essência, trata-se de uma reação inflamatória progressiva cujo início ocorreu durante a primeira fase, sendo de particular importância o influxo de linfócitos Th2. As células inflamatórias incluem eosinófilos ativados. Estes liberam cisteinil-leucotrienos; interleucinas IL-3, IL-5 e IL-8; e as proteínas tóxicas, *proteína catiônica de eosinófilos*, *proteína*

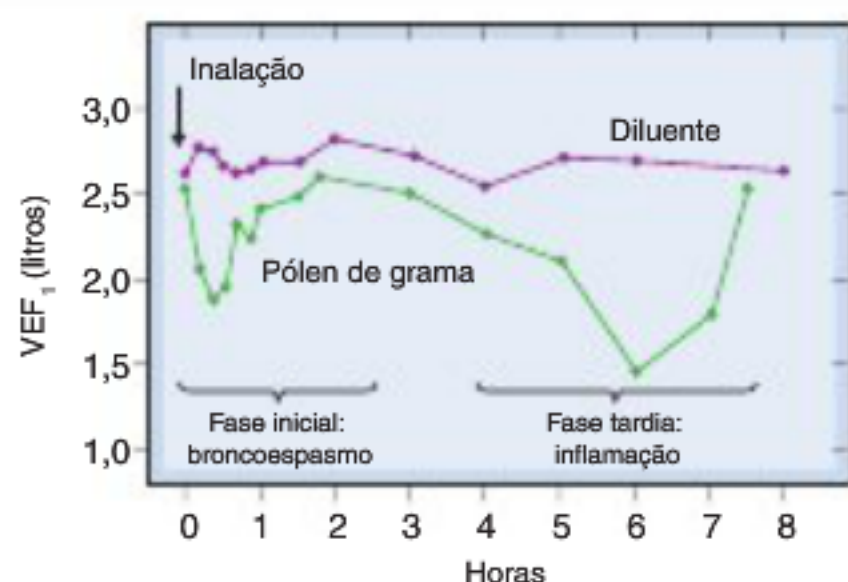


Fig. 27.1 Duas fases da asma demonstradas pelas alterações do volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF₁) após inalação de pólen de grama em indivíduo alérgico. (De Cockcroft D W 1983 Lancet ii: 253.)

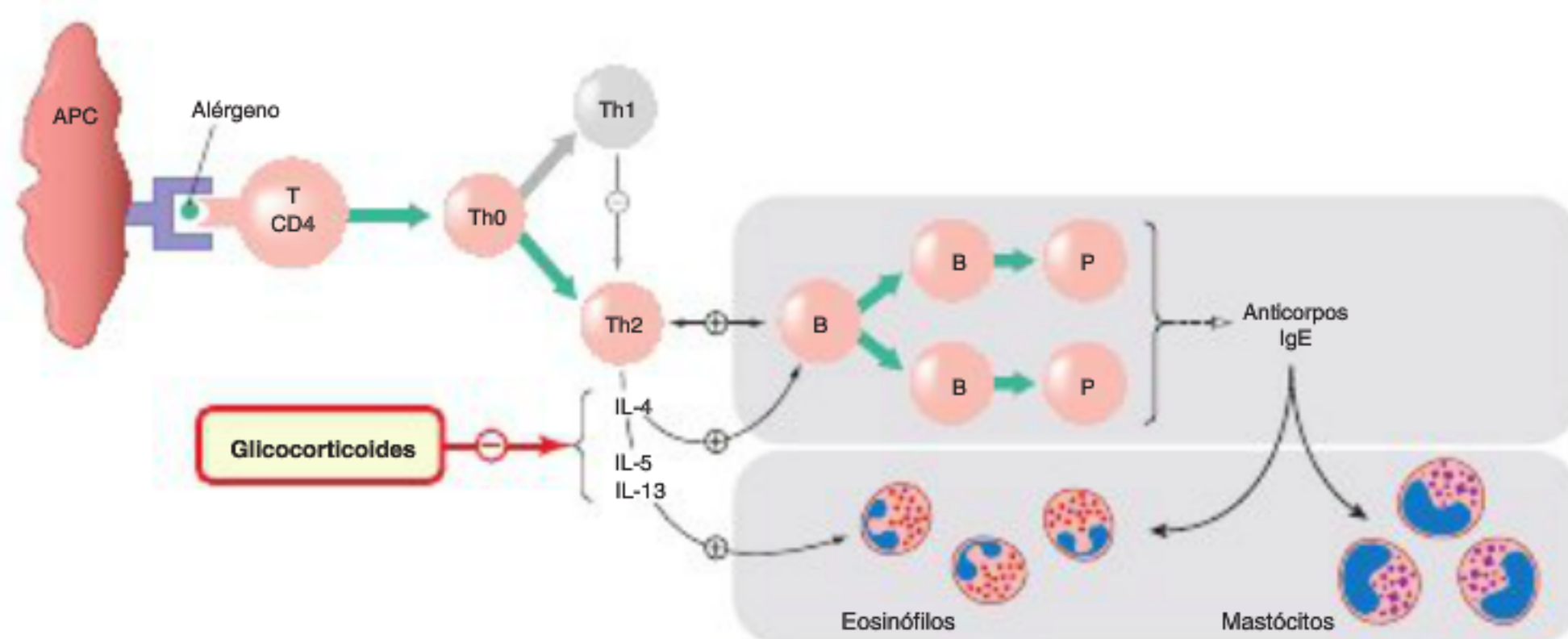


Fig. 27.2 Papel desempenhado pelos linfócitos T na asma alérgica. Em indivíduos geneticamente suscetíveis, o alérgeno (círculo verde) interage com as células dendríticas e linfócitos T CD4⁺, levando ao desenvolvimento de linfócitos Th0, que dão origem a um clone de linfócitos Th2. Estes, então, (1) geram um ambiente de citocinas que desvia linfócitos B/plasmócitos para a produção e liberação de imunoglobulina (Ig)E; (2) geram citocinas, como a interleucina (IL)-5, que promovem diferenciação e ativação de eosinófilos; e (3) citocinas (p. ex., IL-4 e IL-13) que induzem expressão de receptores de IgE. Os glicocorticoides inibem a ação das citocinas especificadas. APC (*antigen-presenting dendritic cell*), célula dendrítica apresentadora de antígeno; B, linfócito B; P, plasmócito; Th, linfócito T *helper*.

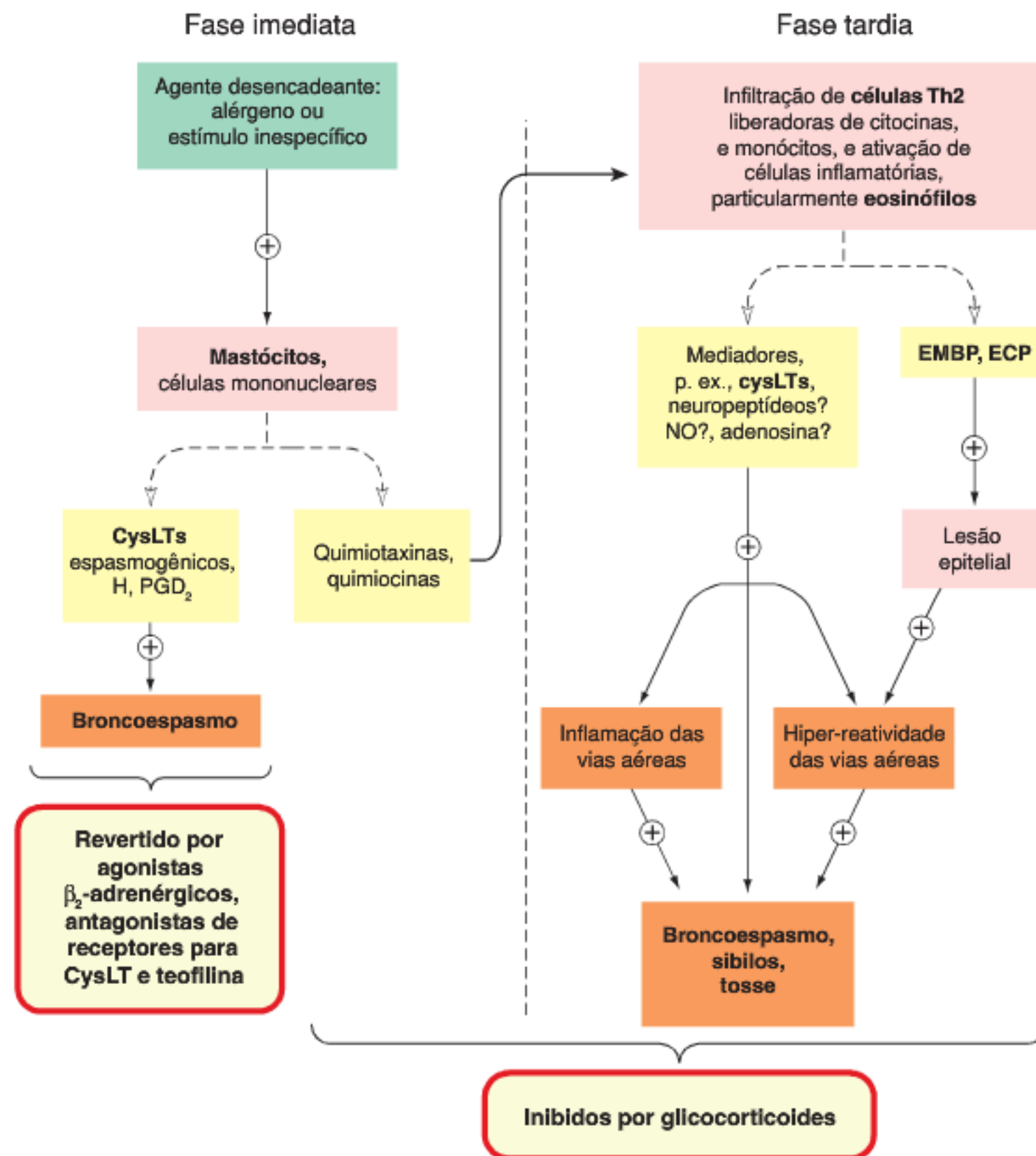


Fig. 27.3 Fases imediata e tardia da asma, com ações dos principais fármacos. CysLTs, cisteinil-leucotrienos (leucotrienos C₄ e D₄); ECP (eosinophil cationic protein), proteína catiônica de eosinófilos; EMBP (eosinophil major basic protein), proteína básica maior de eosinófilos; H, histamina; iNO, óxido nítrico induzido. (Para mais detalhes das citocinas derivadas de Th2 e quimiocinas, ver Cap. 17 e Fig. 6.4.)

básica maior e neurotoxina derivada de eosinófilos. Estas desempenham uma parte importante nos eventos da fase tardia, sendo que as proteínas tóxicas causam lesão e perda de epitélio (ver, por exemplo, Larche *et al.*, 2003; Kay, 2005). Outros supostos mediadores do processo inflamatório na fase tardia são a adenosina (atuando no receptor A₁; Cap. 16), NO induzido (Cap. 20) e neuropeptídeos (Cap. 19).

Fatores de crescimento liberados de células inflamatórias atuam sobre as células musculares lisas, causando hipertrofia e hiperplasia, e a musculatura lisa pode, ela mesma, liberar mediadores pró-inflamatórios e fatores de crescimento autócrinos (Caps. 5 e 17). A Figura 27.4 mostra esquematicamente as alterações que têm lugar nos bronquíolos. Perda de células epiteliais significa que receptores de irritantes e fibras C ficam mais acessíveis a estímulos de irritantes — um importante mecanismo da hiper-reatividade brônquica.

Asma “sensível à aspirina”

▼ Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), especialmente a aspirina, podem precipitar asma em indivíduos sensíveis. Tal asma sensível à aspirina é relativamente incomum (menos de 10% dos indivíduos asmáticos) e costuma associar-se a pólipos

nasais. Os indivíduos sensíveis a um AINE geralmente também são sensíveis a outros inibidores da ciclo-oxigenase (COX) quimicamente não correlatos, incluindo algumas vezes o paracetamol (Cap. 26). Estão implicadas a produção e a sensibilidade anormais a leucotrienos. Os pacientes com asma sensível à aspirina produzem mais cisteinil-leucotrienos e têm maior hiper-responsividade das vias aéreas a cisteinil-leucotrienos inalados do que os asmáticos tolerantes à aspirina. Tal hiper-responsividade das vias aéreas reflete elevada expressão de receptores a cisteinil-leucotrienos nas células inflamatórias, e isso é infrarregulado (*downregulated*) pela dessensibilização à aspirina (Sousa *et al.*, 2002). Ademais, a aspirina e os fármacos semelhantes ativam diretamente os eosinófilos e mastócitos nesses pacientes através de mecanismos independentes da IgE.

FÁRMACOS USADOS EM PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA ASMA

Há duas categorias de fármacos antiasmáticos: *broncodilatadores* e *anti-inflamatórios*. Os broncodilatadores revertem o broncoespasmo da fase imediata; os anti-inflamatórios inibem ou previnem os componentes inflamatórios de ambas as fases (Fig. 27.3). Essas duas categorias não são mutuamente exclu-

Asma

- Define-se asma como obstrução recorrente e reversível das vias aéreas, com crises de sibilos, falta de ar e, muitas vezes, tosse noturna. As crises graves causam hipoxemia e colocam a vida em risco.
- As características essenciais incluem:
 - inflamação das vias aéreas, que causa
 - hiper-responsividade brônquica, que, por sua vez, resulta em
 - obstrução recorrente reversível das vias aéreas.
- A patogênese envolve exposição de indivíduos geneticamente dispostos aos alérgenos; a ativação de linfócitos Th2 e a geração de citocinas promovem:
 - diferenciação e ativação de eosinófilos
 - produção e liberação de IgE
 - expressão de receptores para IgE em mastócitos e eosinófilos.
- Mediadores importantes incluem leucotrieno B₄ e cisteinil-leucotrienos (C₄ e D₄); interleucinas IL-4, IL-5, IL-13; e proteínas dos eosinófilos que causam lesões teciduais.
- Os fármacos antiasmáticos compreendem:
 - broncodilatadores
 - anti-inflamatórios.
- O tratamento é monitorado medindo-se o volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF₁) ou o pico do fluxo expiratório e, em doença grave aguda, a saturação de oxigênio e gasometria arterial.

sivas: alguns fármacos classificados como broncodilatadores também têm certo efeito anti-inflamatório.

Não é tarefa simples saber como melhor usar esses fármacos no tratamento da asma. Uma diretriz (ver www.brit-thoracic.org.uk, atualizada em 2009) especifica cinco passos terapêuticos para adultos e crianças com asma crônica. Doença muito leve pode ser controlada exclusivamente com um broncodilatador de ação curta (passo 1), mas se o paciente precisar do medicamento mais de uma vez por dia, deverá ser acrescentado um corticosteroide inalatório regular (passo

2). Se a asma continuar sem controle, o passo seguinte será acrescentar um broncodilatador de ação prolongada (**salmeterol** ou **formoterol**); esta manobra minimiza a necessidade de aumento das doses de corticosteroides inalatórios (passo 3). A **teofilina** e os antagonistas dos leucotrienos, como o **montelucaste**, também exercem um efeito poupador de corticosteroides, mas isso é menos confiável. Um ou outro é acrescentado para pacientes com asma mais intensa que permanecem sintomáticos e/ou a dose de corticosteroide inalatório é aumentada até o máximo recomendado (passo 4). Se as condições do paciente ainda estiverem mal controladas, poderá ser necessário acrescentar um corticosteroide oral regular (p. ex., **prednisolona**) — passo 5. Os corticosteroides constituem o pilar da terapia porque são os únicos fármacos para asma que potencialmente inibem a ativação dos linfócitos T e, desse modo, a resposta inflamatória, nas vias aéreas asmáticas. O **cromoglicato** (ver adiante) tem efeito apenas discreto, sendo raramente usado na atualidade.

BRONCODILATADORES

Os principais fármacos usados como broncodilatadores são agonistas β_2 -adrenérgicos; outros incluem **teofilina**, antagonistas dos receptores de cisteinil-leucotrienos e antagonistas muscarínicos.

Agonistas de receptores β -adrenérgicos

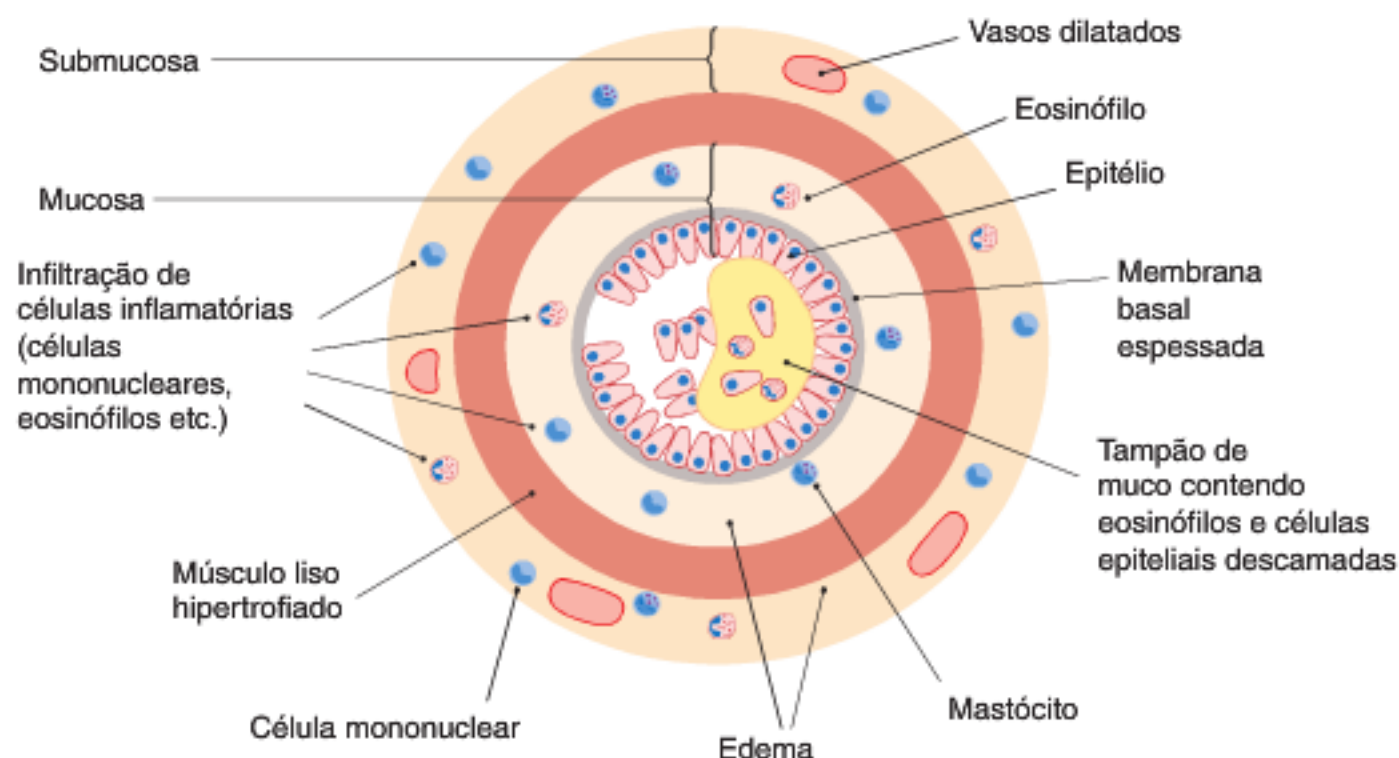
Os agonistas β_2 -adrenérgicos são abordados no Capítulo 14. Seu efeito primário na asma é dilatar os brônquios por ação direta sobre os receptores β_2 -adrenérgicos da musculatura lisa. Sendo antagonistas fisiológicos dos broncoconstritores (Cap. 2), relaxam o músculo brônquico quaisquer que sejam os espasmógenos envolvidos. Também inibem a liberação de mediadores de mastócitos e a liberação de TNF- α de monócitos, além de aumentarem a remoção do muco por ação sobre os cílios.

Os agonistas β_2 -adrenérgicos geralmente são administrados por inalação de aerossol, pó ou solução nebulizada (*i. e.*, uma solução que foi convertida em "nuvem" ou uma mistura de microgotas), mas alguns podem ser administrados por via oral ou parenteral. Usa-se um inalador com válvula medidora de dose para preparações em aerossol.

Duas categorias de agonistas β_2 -adrenérgicos são usadas na asma.

- Agentes de ação curta: **salbutamol** e **terbutalina**. São administrados por inalação; o efeito máximo ocorre em 30 minutos e a duração da ação é de 3-5 horas;

Fig. 27.4 Diagrama esquemático de um corte transversal de um bronquíolo, mostrando as alterações que ocorrem na asma grave crônica. Os elementos individuais retratados não estão, é claro, desenhados em escala.



Fármacos antiasmáticos: broncodilatadores



- Os agonistas dos β_2 -adrenérgicos (p. ex., **salbutamol**) são fármacos de primeira escolha (ver detalhes no Cap. 14):
 - atuam como antagonistas fisiológicos dos mediadores espasmogênicos, mas têm pouco ou nenhum efeito sobre a hiper-reatividade brônquica.
 - o salbutamol é administrado por inalação; seus efeitos se iniciam imediatamente e duram 3-5 h; também pode ser administrado por infusão intravenosa no estado de mal asmático.
 - o **salmeterol** ou o **formoterol** são administrados regularmente por inalação; sua duração de ação é de 8-12 h.
- **Teofilina** (geralmente formulada como **aminofilina**):
 - é uma metilxantina
 - inibe fosfodiesterase e bloqueia receptores de adenosina
 - tem janela terapêutica estreita: os efeitos indesejáveis incluem arritmia cardíaca, crises convulsivas e distúrbios gastrintestinais
 - é administrada por via intravenosa (por infusão lenta) para estado de mal asmático ou por via oral (em preparação de liberação contínua) como terapia complementar para corticosteroides inalatórios e agonistas β_2 de ação prolongada (passo 4)
 - é metabolizada no fígado pelo P450; sua concentração e meia-vida plasmática (normalmente cerca de 12 h) aumentam em presença de disfunção hepática e infecções virais
 - interage de modo importante com outros fármacos; alguns (p. ex., certos antimicrobianos) aumentam a meia-vida da teofilina; outros (p. ex., anticonvulsivantes) a diminuem.
- Os antagonistas dos receptores de cisteinil-leucotrienos (p. ex., **montelucaste**) são fármacos de terceira escolha para asma. Eles:
 - competem com a cisteinil-leucotrienos pelos receptores CysLT₁
 - são usados principalmente como terapia complementar corticosteroides inalatórios e agonistas β_2 de ação longa (passo 4).

geralmente são usados “conforme a necessidade” para controlar os sintomas.

- Agentes de ação mais longa: por exemplo, **salmeterol** e **formoterol**. Estes são administrados por inalação, e a duração de ação é de 8 a 12 horas. Não são usados “conforme a necessidade”, mas administrados regularmente, duas vezes ao dia, como terapia complementar em pacientes cuja asma não esteja adequadamente controlada com glicocorticoides.

Efeitos adversos

Os efeitos indesejáveis dos agonistas β_2 -adrenérgicos decorrem da absorção sistêmica e são apresentados no Capítulo 14. No contexto de seu uso na asma, o efeito adverso mais comum é o *tremor*; outros efeitos indesejáveis são *taquicardia* e *arritmia cardíaca*.

Xantinas (Caps. 15 e 45)

A **teofilina** (1,3-dimetilxantina), que também é usada como etilenodiamina de teofilina (conhecida como **aminofilina**), é o principal fármaco terapêutico desta classe e tem sido usada há muito tempo como broncodilatador.³ Aqui a considera-

³Há mais de 200 anos, William Withering recomendava “café bem forte” como remédio para a asma. O café contém cafeína, uma metilxantina correlata.

Usos clínicos dos agonistas dos receptores β_2 -adrenérgicos como broncodilatadores



- Fármacos de ação curta (**salbutamol** ou **terbutalina**, geralmente por inalação) para prevenção ou tratamento dos sibilos em pacientes com doenças obstrutivas reversíveis das vias aéreas.
- Fármacos de ação prolongada (**salmeterol**, **formoterol**) na prevenção de broncoespasmos (p. ex., à noite ou com o exercício) em pacientes necessitem de terapia de longo prazo com broncodilatadores.

mos no contexto de doença respiratória, seu único uso terapêutico atualmente.

Mecanismos de ação

O mecanismo da teofilina ainda não está claro. O efeito relaxante sobre a musculatura lisa tem sido atribuído à inibição das isoenzimas da fosfodiesterase (PDE), com resultante aumento do AMPc e/ou do GMPc (Fig. 4.10). No entanto, as concentrações necessárias para inibir as enzimas isoladas excedem a faixa terapêutica das concentrações plasmáticas.

O antagonismo competitivo da adenosina nos receptores A₁ e A₂ da adenosina (Cap. 16) pode contribuir, mas o inibidor da PDE **emprofilina**, que é potente broncodilatador, não é um antagonista da adenosina.

A PDE tipo IV está implicada em células inflamatórias (ver adiante), e as metilxantinas podem ter certo efeito anti-inflamatório. (O **roflumilaste**, um inibidor da PDE tipo IV, é mencionado adiante no contexto de DPOC.)

A teofilina ativa a *histona desacetilase* (HDAC) e pode, portanto, reverter a resistência aos efeitos anti-inflamatórios dos corticosteroides (Barnes, 2006).

As metilxantinas são estimulantes do SNC (Cap. 47) e a estimulação respiratória pode ser benéfica em pacientes com DPOC e respiração reduzida evidenciada por uma tendência a retenção de CO₂ (ver adiante).

Efeitos adversos

Quando a teofilina é empregada na asma, seus outros efeitos (sobre o SNC, cardiovasculares, gastrintestinais e diuréticos) resultam em efeitos colaterais indesejáveis (p. ex., insônia, nervosismo). A faixa de concentração plasmática terapêutica é de 30-100 $\mu\text{mol/l}$, e os efeitos adversos são comuns com concentrações acima de 110 $\mu\text{mol/l}$; desse modo, há uma janela terapêutica relativamente estreita. Podem ocorrer efeitos cardiovasculares e no SNC importantes quando a concentração plasmática excede 200 $\mu\text{mol/l}$. O efeito cardiovascular mais sério são *arritmias* (principalmente durante a administração intravenosa de aminofilina), que podem ser fatais. Podem ocorrer *crises convulsivas* com concentrações de teofilina no limite superior da faixa terapêutica ou pouco acima dele, e podem ser fatais em pacientes com comprometimento da respiração por asma grave. A monitoração da concentração de teofilina é útil para a otimização da dose.

Aspectos farmacocinéticos

A teofilina é administrada por via oral em preparação de liberação prolongada. A aminofilina pode ser dada por injeção intravenosa lenta de uma dose de ataque, seguida por infusão intravenosa.

A teofilina é bem absorvida do trato gastrintestinal. É metabolizada pelas enzimas P450 no fígado; a meia-vida média de eliminação é de cerca de 8 horas em adultos, mas há uma grande variação entre os indivíduos. A meia-vida

Usos clínicos da teofilina

- Em conjunção com esteroides, em pacientes cuja asma não responde adequadamente a agonistas β_2 -adrenérgicos.
- Em conjunção com esteroides na DPOC.
- Por via intravenosa (na forma de aminofilina, uma combinação de teofilina com etilenodiamina para aumentar sua solubilidade em água) na asma grave aguda.

aumenta com hepatopatia, insuficiência cardíaca e infecções virais e diminui nos grandes tabagistas (em decorrência de indução enzimática). Interações medicamentosas indesejáveis são clinicamente importantes: sua concentração plasmática diminui com fármacos que induzem as enzimas P450 (incluindo rifampicina, fenitoína e carbamazepina). A concentração aumenta por fármacos que inibem as enzimas P450, como eritromicina, claritromicina, ciprofloxacino, diltiazem e fluconazol. Isso é importante em vista da estreita janela terapêutica; os antimicrobianos, como a claritromicina, costumam ser iniciados quando os asmáticos são internados em razão de uma crise grave precipitada por infecção pulmonar, e se a dose de teofilina não for alterada, poderá sobrevir toxicidade grave.

Antagonistas de receptores muscarínicos

Os antagonistas de receptores muscarínicos são estudados com detalhes no Capítulo 13. O principal composto usado como broncodilatador é o **ipratrópio**. O **tiotrópio** também está disponível; trata-se um fármaco de ação mais prolongada, usado em tratamento de manutenção da DPOC (ver adiante). Raramente o ipratrópio é usado em base regular na asma, mas pode ser útil para tosse causada por estímulos irritantes em tais pacientes.

O ipratrópio é um derivado quaternário da *N*-isopropil-atropina. Não discrimina entre subtipos de receptores muscarínicos (Cap. 13), e é possível que seu bloqueio de autorreceptores M_2 nos nervos colinérgicos aumente a liberação de acetilcolina e reduza a eficácia de seu antagonismo nos receptores M_3 na musculatura lisa. Não é particularmente eficiente contra estímulos por alérgenos, mas inibe o aumento da secreção de muco que ocorre na asma e pode aumentar a depuração mucociliar das secreções brônquicas. Não tem efeito sobre a fase inflamatória tardia da asma.

É administrado em aerossol por inalação. Como composto nitrogênio quaternário, é altamente polar e não é bem absorvido na circulação (Cap. 8), limitando os efeitos sistêmicos. O efeito máximo ocorre depois de aproximadamente 30 minutos após a inalação e persiste por 3-5 horas. Tem poucos efeitos indesejáveis e, em geral, é seguro e bem tolerado. Pode ser usado juntamente com agonistas β_2 -adrenérgicos. Os usos clínicos estão no quadro clínico acima.

Antagonistas dos receptores de cisteinil-leucotrienos

Os genes de dois receptores para cisteinil-leucotrienos (LTC_4 , LTD_4 e LTE_4) foram clonados: o $CysLT_1$ e o $CysLT_2$ (Cap. 17). Ambos expressam-se na mucosa respiratória e nas células inflamatórias infiltrativas, mas a significância funcional de cada um ainda não foi esclarecida. Os fármacos da classe "lucaste" (**montelucaste** e **zafirlucaste**) antagonizam somente o receptor $CysLT_1$.

Os lucastes reduzem reações agudas à aspirina em pacientes sensíveis, mas não demonstram ser particularmente efica-

Usos clínicos dos antagonistas de receptores muscarínicos inalados (p. ex., ipratrópio)

- Para asma, como coadjuvante dos antagonistas de receptores β_2 -adrenérgicos e esteroides.
- Para alguns pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica, especialmente os fármacos de ação longa (p. ex., tiotrópio).
- Para broncospasmo precipitado por antagonistas dos β_2 -adrenérgicos.
- Quanto aos usos clínicos de antagonistas dos receptores muscarínicos em outros sistemas orgânicos, ver quadro clínico no Capítulo 13, p. 162.

zes para a asma sensível à aspirina (ver anteriormente) na clínica. Inibem a asma induzida pelo exercício e diminuem respostas precoces e tardias a alérgeno inalatório. Relaxam as vias aéreas na asma leve, mas são menos eficazes que o salbutamol, com o qual sua ação é aditiva. Reduzem a eosinofilia do escarro, mas não há evidências claras de que modifiquem o processo inflamatório subjacente na asma crônica.

Os lucastes são administrados por via oral, em combinação com um corticosteroide inalatório. Geralmente não bem tolerados; os efeitos adversos consistem principalmente em cefaleia e distúrbios gastrintestinais.

Antagonistas dos receptores H_1 da histamina

Embora os mediadores de mastócitos atuem na fase imediata da asma alérgica (Fig. 27.3) e em alguns tipos de asma induzida por exercício, os antagonistas dos receptores H_1 da histamina não têm lugar de rotina na terapia. Contudo, podem ser discretamente eficazes na asma atópica leve, especialmente quando esta é precipitada por liberação aguda de histamina em pacientes com alergia concomitante, como febre do feno intensa.

AGENTES ANTI-INFLAMATÓRIOS

Glicocorticoides

Os glicocorticoides (Cap. 30) são os principais fármacos usados por sua ação anti-inflamatória na asma. Não são broncodilatadores, mas impedem a progressão da asma crônica e são eficazes na asma grave aguda (ver adiante).⁴

Ações e mecanismo

A base da ação anti-inflamatória dos glicocorticoides é discutida no Capítulo 32. Uma ação importante, de relevância para a asma, é que eles diminuem a formação de citocinas, em particular das citocinas Th_2 , que recrutam e ativam eosinófilos e são responsáveis por promover a produção de IgE e a expressão de receptores de IgE. Os glicocorticoides também inibem a geração dos vasodilatadores PGE_2 e PGI_2 por inibirem a indução de COX-2 (Fig. 17.1). Por indução da

⁴Em 1900, Solis-Cohen relatou que suprarrenais secas de boi tinham atividade antiasmática. Ele observou que o extrato não servia agudamente para "abreviar o paroxismo", mas era "útil em evitar a recorrência de paroxismos". Erroneamente tomado como o primeiro relato sobre o efeito da epinefrina, sua arguta observação foi provavelmente a primeira sobre a eficácia dos esteroides na asma.

anexina-1,⁵ poderiam inibir a produção de leucotrienos e fator ativador de plaquetas, embora não haja atualmente evidência direta de que a anexina-1 esteja envolvida na ação terapêutica dos glicocorticoides no ser humano.

Os corticosteroides inibem o influxo, induzido por alérgenos, de eosinófilos para o pulmão. Os glicocorticoides suprarregulam (*upregulate*) os receptores β_2 -adrenérgicos, diminuem a permeabilidade microvascular e reduzem indiretamente a liberação de mediadores dos eosinófilos, inibindo a produção de citocinas (p. ex., IL-5 e fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos) que ativam os eosinófilos. A redução da síntese de IL-3 (a citocina que regula a produção de mastócitos) pode explicar por que o tratamento de longo prazo com esteroides finalmente reduz o número de mastócitos na mucosa respiratória e, por isso, suprime a resposta de fase inicial a alérgenos e ao exercício.

Os glicocorticoides são, algumas vezes, ineficazes, mesmo em doses altas, por razões não completamente entendidas (revisado por Adcock & Ito, 2004). Muitos mecanismos individuais poderiam contribuir para a resistência aos glicocorticoides. Vinculou-se este fenômeno ao número de receptores de glicocorticoides, mas, em algumas situações, outros mecanismos claramente estão em jogo — por exemplo, a redução da atividade da *histona desacetilase* (HDAC) pode ser importante nos tabagistas (ver adiante).

Os principais compostos usados são **beclometasona**, **budesonida**, **fluticasona**, **mometasona** e **ciclesonida**. São administrados por inalação por meio de um inalador com válvula medidora de dose ou inalador de pó seco, sendo atingido o efeito pleno sobre a hiper-responsividade brônquica somente depois de semanas ou meses de terapia.

Efeitos adversos

São incomuns os efeitos indesejáveis graves com esteroides inalados. Pode ocorrer candidíase orofaríngea (sapinho; Cap. 52) (os linfócitos T são importantes na proteção contra infecção fúngica), bem como irritação da garganta e voz rouca, mas o uso de “espaçadores”, que diminuem a deposição orofaríngea do fármaco e aumentam a deposição nas vias aéreas, reduz esses problemas. Doses altas regulares podem produzir certa supressão da suprarrenal, particularmente em crianças, sendo necessário que elas carreguem um “cartão de esteroides” (Cap. 32). Isso é menos provável com fluticasona, mometasona e ciclesonida, pois esses fármacos são pouco absorvidos do trato gastrointestinal e passam por metabolismo pré-sistêmico quase completo. Os efeitos indesejáveis dos glicocorticoides orais são dados no Capítulo 32 e Figura 32.7.

Cromoglicato e nedocromila

Estes dois fármacos, de estrutura e propriedades químicas similares, quase não são usados atualmente para o tratamento da asma. Embora muito seguros, têm apenas fracos efeitos anti-inflamatórios e curta duração de ação. São administrados por meio de inalação em forma de aerossóis ou pó seco e podem ser também usados topicamente para conjuntivite ou rinite alérgica. Não são broncodilatadores, não tendo efeito direto sobre a musculatura lisa nem inibindo as ações de qualquer dos estimulantes de musculatura lisa conhecidos. Administrados profilaticamente, reduzem as respostas asmáticas imediatas e de fase tardia e reduzem a hiperreatividade brônquica.

Seu mecanismo de ação não está completamente elucidado. O cromoglicato é um “estabilizador de mastócitos”, impedindo liberação de histamina dos mastócitos. No entanto, essa não é a base para sua ação na asma, porque os

Usos clínicos dos glicocorticoides na asma



- Os pacientes que necessitam uso regular de broncodilatadores devem ser considerados para tratamento com glicocorticoides (p. ex., **beclometasona** inalada).
- Os pacientes afetados mais gravemente são tratados com fármacos inalados de alta potência (p. ex., **budesonida**).
- Os pacientes com exacerbações agudas de asma podem precisar de **hidrocortisona** intravenosa e **prednisolona** oral.
- Caso as condições clínicas estiverem em rápida deterioração, pode ser necessário usar a prednisolona oral em “curso de resgate” em qualquer estágio de gravidade.
- Para alguns asmáticos em estado grave é necessário tratamento prolongado com prednisolona oral, além dos broncodilatadores e esteroides inalatórios.

compostos que são mais potentes que o cromoglicato para inibir a liberação de histamina dos mastócitos são ineficazes contra a asma.

O cromoglicato deprime os reflexos neuronais exacerbados desencadeados por estimulação dos “receptores de irritantes”; suprime a resposta das fibras C sensitivas à capsaicina e pode inibir a liberação de citocinas dos linfócitos T. Foram descritos vários outros efeitos sobre as células inflamatórias e mediadores envolvidos na asma.

Tratamento com anti-IgE

O **omalizumabe** é um anticorpo anti-IgE monoclonal humanizado. Tem efeito em pacientes com asma alérgica, bem como na rinite alérgica. Tem considerável interesse teórico (ver revisão de Holgate *et al.*, 2005), mas é caro e seu lugar na terapêutica não está claro.

ASMA AGUDA GRAVE (ESTADO DE MAL ASMÁTICO)

A asma grave aguda é uma emergência médica que exige hospitalização. O tratamento inclui **oxigênio** (em alta concentração, geralmente 60% ou mais), inalação de **salbutamol** nebulizado, e **hidrocortisona** intravenosa seguida por um curso de **prednisolona** oral. Medidas adicionais ocasionalmente usadas incluem **ipratrópio** nebulizado, salbutamol ou **aminofilina** por via intravenosa, e antimicrobianos (se estiver presente infecção bacteriana). A monitoração é por PFER ou VEF₁ e por gasometria arterial e determinação da saturação de oxigênio.

EMERGÊNCIAS ALÉRGICAS

Anafilaxia (Cap. 6) e *angioedema* são emergências envolvendo obstrução aguda das vias aéreas; a **epinefrina** (adrenalina) potencialmente salva a vida. Administrada por via intramuscular (ou ocasionalmente por via intravenosa, como na anafilaxia que ocorre associadamente à anestesia geral). Pacientes com risco de anafilaxia aguda, por exemplo, por alergia a alimentos ou picadas de insetos, podem autoadministrar epinefrina intramuscular usando uma seringa automática. Também estão indicados oxigênio, um anti-histamínico tal como a **clorfeniramina** e a **hidrocortisona**.

O angioedema é a ocorrência intermitente de edema focal da pele ou de órgãos intra-abdominais causado por extravasamento de plasma dos capilares. Mais frequentemente, é

⁵Previamente conhecida como *lipocortina-1* – a nomenclatura foi mudada a fim de adequar-se aos mais recentes dados de genômica, que indicam que há aproximadamente 30 membros nesta família!

Fármacos antiasmáticos agentes anti-inflamatórios



Glicocorticoides outros detalhes, ver Cap. 32

- Reduzem o componente inflamatório na asma crônica e são salvadores no estado de mal asmático (asma grave aguda).
- Não impedem a resposta imediata ao alérgeno ou a outros estímulos.
- O mecanismo de ação envolve diminuição da formação de citocinas, particularmente as geradas por linfócitos Th2 (ver quadro de pontos-chave), diminuição da ativação dos eosinófilos e outras células inflamatórias.
- São administrados por inalação (p. ex., **beclometasona**); os efeitos indesejáveis sistêmicos são incomuns em doses moderadas, mas podem ocorrer candidíase oral e problemas de voz. Podem ocorrer efeitos sistêmicos com altas doses, mas são menos prováveis com a **mometasona** em razão de seu metabolismo pré-sistêmico. Na asma em deterioração, administra-se também um glicocorticoide oral (p. ex., **prednisolona**) ou **hidrocortisona** intravenosa.

leve e “idiopático”, mas pode ocorrer como parte de reações alérgicas agudas, quando, em geral, é acompanhado por urticária causada por liberação de histamina dos mastócitos. Se a laringe for envolvida, colocará a vida em risco; edema da cavidade peritoneal pode ser muito doloroso e simular uma emergência cirúrgica. Pode ser causado por fármacos, especialmente *inibidores da enzima conversora de angiotensina* — talvez porque bloqueiem a ativação de peptídeos como a bradicinina (Cap. 19) — e pela **aspirina** e pelos fármacos relacionados em pacientes que sejam sensíveis à aspirina (ver anteriormente e Cap. 26). A forma hereditária se associa à falta de inibidor da C1 esterase — a C1 esterase é uma enzima que degrada o componente C1 do complemento (Cap. 6). O **ácido tranexâmico** (Cap. 24) ou o **danazol** (Cap. 34) podem ser usados para prevenir crises em pacientes com edema angioneurótico hereditário, e a administração de inibidor da C1 esterase parcialmente purificada ou de plasma fresco, com anti-histamínicos e glicocorticoides, pode interromper crises agudas. O **icatibanto**, um antagonista peptídico do receptor B₂ da bradicinina (Cap. 16), é eficaz para crises agudas de angioedema hereditário. É administrado por via subcutânea e pode causar náusea, dor abdominal e obstrução nasal.

DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

A doença pulmonar obstrutiva crônica é um grande problema de saúde pública. O tabagismo é a causa principal e está aumentando no mundo em desenvolvimento. A poluição do ar, também etiológicamente importante, também está aumentando e há uma necessidade imensa não satisfeita de fármacos eficazes. Apesar disso, a DPOC tem recebido menos atenção que a asma. Um recente ressurgimento do interesse em novas abordagens terapêuticas (ver Barnes, 2008) ainda deve trazer resultados.

Quadro clínico. O quadro clínico se inicia com crises de tosse matinal durante o inverno e evolui para tosse crônica com exacerbações intermitentes, muitas vezes iniciadas por

uma infecção das vias aéreas superiores, quando o escarro se torna purulento (“bronquite”). Há dispneia progressiva. Alguns pacientes têm um componente reversível de obstrução do fluxo de ar identificável por melhora do VEF₁ após uma dose de broncodilatador. Hipertensão pulmonar (Cap. 22) é uma complicação tardia, causando sintomas de insuficiência cardíaca (*cor pulmonale*). As exacerbações podem ser complicadas por insuficiência respiratória (*i. e.*, redução da P_AO₂), exigindo internação e cuidados intensivos. Traqueostomia e ventilação artificial, conquanto prolongando a sobrevivência, podem servir apenas para trazer o paciente a uma vida infeliz.

Patogênese. Há fibrose das pequenas vias aéreas, resultando em obstrução e/ou destruição de alvéolos e de fibras de elastina no parênquima pulmonar. Estas últimas características são marcas do enfisema,⁶ que se pensa terem como causa proteases, inclusive a elastase, liberadas durante a resposta inflamatória. Há inflamação crônica, predominantemente nas pequenas vias aéreas e no parênquima pulmonar, caracterizando-se por aumento do número de macrófagos, neutrófilos e linfócitos T. Os mediadores inflamatórios não têm sido definidos tão claramente quanto na asma. Os mediadores lipídicos, peptídeos inflamatórios, espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio, quimiocinas, citocinas e fatores de crescimento estão todos implicados (Barnes, 2004).

Princípios do tratamento. Abandonar o tabagismo (Cap. 46) torna mais lenta a progressão da DPOC. Os pacientes devem ser imunizados contra influenza e *Pneumococcus* porque infecções superpostas por esses organismos são potencialmente letais. Os glicocorticoides, em geral, não têm efeito, contrariamente ao que ocorre na asma, mas vale a pena a tentativa de tratamento com glicocorticoides porque a asma pode coexistir com DPOC e não ser percebida. Esse contraste com asma é intrigante porque, em ambas as doenças, são ativados múltiplos genes inflamatórios e se pode esperar que sejam desativados pelos glicocorticoides. A ativação dos genes inflamatórios resulta da acetilação de histonas nucleares em torno das quais o DNA se enrola. A acetilação abre a estrutura da cromatina, permitindo que prossigam a transcrição genética e a síntese de proteínas inflamatórias. HDAC é uma molécula-chave para supressão da produção de citocinas pró-inflamatórias. Os corticosteroides recrutam HDAC para genes ativados, revertendo a acetilação e desativando a transcrição de genes inflamatórios (Barnes *et al.*, 2004). Há uma ligação entre intensidade da DPOC (mas não da asma) e redução da atividade de HDAC no tecido pulmonar (Ito *et al.*, 2005); além disso, a atividade de HDAC é inibida pelo estresse oxidativo relacionado ao tabagismo, o que pode explicar a falta de eficácia dos glicocorticoides na DPOC.

Os broncodilatadores de ação prolongada proporcionam benefício modesto, mas não alteram a inflamação subjacente. Nenhum tratamento atualmente permitido reduz a progressão da DPOC ou suprime a inflamação em pequenas vias aéreas e no parênquima pulmonar. Vários novos tratamentos que visam ao processo inflamatório estão em desenvolvimento clínico (Barnes & Stockley, 2005). Alguns, como os antagonistas das quimiocinas, são direcionados contra o influxo de células inflamatórias para as vias aéreas e parênquima pulmonar, enquanto outros visam às citocinas inflamatórias, como o TNF- α . Os inibidores da PDE IV (p. ex., **roflumilaste**; Rabe *et al.*, 2005) parecem ser promissores. Outros fármacos que inibem a sinalização celular (Caps. 3 e 5) incluem os inibidores da proteína quinase ativada por mitógenos p38, fator nuclear

⁶Algumas vezes associado com DPOC, o enfisema é uma condição patológica na qual o parênquima pulmonar é destruído e substituído por espaços aéreos que coalescem para formar como se fossem *bolhas* no tecido pulmonar.

κ B e fosfoinositida-3 quinase- γ . Abordagens mais específicas são administração de antioxidantes, inibidores do NO sintase induzível e antagonistas do leucotrieno B₄. Outros tratamentos têm o potencial de combater a hipersecreção de muco, e há uma busca por serina-proteases e inibidores da metaloprotease da matriz para impedir a destruição pulmonar e o desenvolvimento de enfisema.

Aspectos específicos do tratamento. Os broncodilatadores inalatórios com ação curta e longa podem ser paliativos úteis em pacientes com componente reversível. Os principais fármacos com ação curta são o ipratrópio e o salbutamol; os fármacos com ação prolongada incluem **tiotrópio** e **salmeterol** ou **formoterol** (Caps. 13 e 14). A teofilina (Cap. 16) pode ser administrada por via oral, mas não se tem certeza do seu benefício. Seu efeito estimulante respiratório pode ser útil para pacientes que tendem a reter CO₂. Outros estimulantes respiratórios (p. ex., **doxapram**; Cap. 47) são eventualmente usados por curto período na insuficiência respiratória aguda (p. ex., no pós-operatório), mas têm sido amplamente substituídos por suporte ventilatório (ventilação com pressão positiva intermitente).

A oxigenoterapia em longo prazo administrada em domicílio prolonga a vida em pacientes com doença grave e hipoxemia (pelo menos se não fumarem — um incêndio por oxigênio não é um modo agradável de morrer, especialmente para a vizinhança!).

Exacerbações agudas. As exacerbações agudas de DPOC são tratadas com O₂ inalado numa concentração (inicialmente, pelo menos) de apenas 24% de O₂, ou seja, apenas pouco acima da concentração atmosférica de O₂ (aproximadamente 20%). A necessidade de cautela é pelo risco de precipitar a retenção de CO₂ em consequência do bloqueio do impulso hipóxico para a respiração. Monitoram-se os gases arteriais e a saturação de oxigênio tecidual, e o O₂ inspirado é em seguida devidamente ajustado. Caso haja evidência de infecção, empregam-se antimicrobianos de amplo espectro (p. ex., **cefuroxima**; Cap. 50), incluindo atividade contra *Haemophilus influenzae*. Os broncodilatadores inalatórios podem proporcionar certa melhora sintomática.

Embora de modesta eficácia, é rotineira a administração de um glicocorticoide sistemicamente ativo (**hidrocortisona** intravenosa ou **prednisolona** oral). Os esteroides inalatórios não influenciam o declínio progressivo da função pulmonar em pacientes com DPOC, mas realmente melhoram a qualidade de vida, provavelmente em decorrência de modesta redução das internações.

SURFACTANTES

Os surfactantes pulmonares não são fármacos verdadeiros segundo o conceito de Ehrlich (Cap. 2), pois atuam em decorrência de suas propriedades físico-químicas nas vias aéreas e não por ligação a receptores específicos. São eficazes na profilaxia e no tratamento da *síndrome da angústia respiratória*

em recém-nascidos, especialmente se prematuros. Exemplos incluem **beractanto** e **poractanto alfa**,* que são derivados do surfactante pulmonar fisiológico. São administrados diretamente na árvore traqueobrônquica através de cânula endotraqueal. (As mães de prematuros são ocasionalmente tratadas com glicocorticoides antes do parto na tentativa de acelerar a maturação do pulmão fetal e minimizar a incidência deste distúrbio.)

TOSSE

A tosse é um reflexo protetor que retira material estranho e secreções dos brônquios e bronquíolos. É um efeito adverso muito comum dos inibidores da enzima conversora de angiotensina, caso em que o tratamento geralmente é substituí-los por um fármaco alternativo, notadamente um antagonista dos receptores da angiotensina, que tem menos probabilidade de causar efeitos adversos (Cap. 22). Pode ser desencadeada por inflamação do trato respiratório, por exemplo, por asma não diagnosticada ou refluxo crônico com aspiração, ou por neoplasia. Nestes casos, algumas vezes são úteis os supressores da tosse (antitussígenos), por exemplo, para a tosse seca e dolorosa associada ao carcinoma brônquico, mas devem ser evitados em casos de infecção pulmonar crônica, pois podem causar espessamento indesejável e retenção de escarro, e na asma, em razão do risco de depressão respiratória.

FÁRMACOS USADOS PARA TOSSE

Os antitussígenos no uso clínico são todos analgésicos opioides (Cap. 41) que atuam por um efeito mal definido no tronco encefálico, deprimindo um “centro da tosse” ainda menos bem definido. Eles suprimem a tosse em doses abaixo das necessárias para alívio de dor. Os usados como supressores da tosse apresentam ações analgésicas e provocadoras de dependência mínimas. Estão sendo avaliados novos análogos de opioides que suprimem a tosse por inibição da liberação de neuropeptídeos excitatórios através de uma ação sobre os receptores μ (Tabela 41.1) nos nervos sensitivos dos brônquios.

A **codeína** (metilmorfina) é um opioide fraco (Cap. 41) com tendência consideravelmente menor de causar dependência do que a dos opioides principais e é um supressor moderado da tosse. Diminui as secreções nos bronquíolos, o que espessa o escarro, e inibe a atividade ciliar. É comum a constipação. O **dextrometorfano** e a **folcodina** têm efeitos adversos similares, porém possivelmente menos intensos. A depressão respiratória é um risco com todos os fármacos desse tipo. A **morfina** é usada para cuidado paliativo em casos de câncer associado com tosse angustiante.

*Nota da Revisão Científica: O **poractanto alfa** ainda não se encontra registrado na LDC da Anvisa.

REFERÊNCIAS E LEITURA ADICIONAL

Material básico

- Kirstein, S.L., Insel, P.A., 2004. Autonomic nervous system pharmacogenomics: a progress report. *Pharmacol. Rev.* 56, 31–52. (Revisa as recentes ideias relacionadas à farmacogenômica dos componentes do sistema nervoso autônomo)
- Small, K.M., McGraw, D.W., Liggett, S.B., 2003. Pharmacology and physiology of human adrenergic receptor polymorphisms. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 43, 381–411. (Revisa as consequências dos polimorfismos do receptor adrenérgico em termos de sinalização, fisiologia e doença humanas, e resposta aos tratamentos)
- van der Velden, V.H.J., Hulsmann, A.R., 1999. Autonomic innervation of human airways: structure, function, and pathophysiology in asthma. *Neuroimmunomodulation* 6, 145–159. (Revisão)

Asma

- Adcock, I.M., Ito, K., 2004. Steroid resistance in asthma: a major problem requiring novel solutions or a non-issue? *Curr. Opin. Pharmacol.* 4, 257–262. (“Assim que os problemas relativos ao diagnóstico, à adesão ao tratamento e ao distúrbio psicológico tenham sido solucionados, é improvável que a verdadeira resistência aos esteroides seja um problema para a maioria dos médicos, que raramente verão esses pacientes, se é que alguma vez chegarão a fazê-lo. Contudo, o tratamento desses poucos pacientes com resistência verdadeira a esteroides requererá novas terapias”)
- Berry, M., Hargadon, B., Morgan, A., et al., 2005. Alveolar nitric oxide in adults with asthma: evidence of distal lung inflammation in refractory asthma. *Eur. Respir. J.* 25, 986–991. (O óxido nítrico alveolar como uma medida da inflamação das vias aéreas distais)

British Thoracic Society, 2008 (updated June, 2009). British guideline on management of asthma. Available online at <http://brit-thoracic.org.uk/ClinicalInformation/Asthma/AsthmaGuidelines/tabid/83/Default.aspx>.

Chatila, T.A., 2004. Interleukin-4 receptor signaling pathways in asthma pathogenesis. *Trends Mol. Med.* 10, 493–499.

Cormican, L.J., Farooque, S., Altmann, D.R., et al., 2005. Improvements in an oral aspirin challenge protocol for the diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Clin. Exp. Allergy* 35, 717–722.

Kay, A.B., 2005. The role of eosinophils in the pathogenesis of asthma. *Trends Mol. Med.* 11, 148–152. *(O eosinófilo está decisivamente envolvido na asma, reforçando a necessidade de desenvolvimento de agentes eficazes que reduzam o número de eosinófilos)*

Kleeberger, S.R., Peden, D., 2005. Gene-environment interactions in asthma and other respiratory diseases. *Annu. Rev. Med.* 56, 383–400.

Larche, M., Robinson, D.S., Kay, A.B., 2003. The role of T lymphocytes in the pathogenesis of asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 111, 450–463. *(Várias citocinas Th2 têm o potencial de modular a inflamação das vias aéreas, particularmente a IL-13, que, em modelos animais, induz uma hiper-responsividade das vias aéreas independentemente da IgE e da eosinofilia)*

Lucas, N.W., 2001. Role of chemokines in the pathogenesis of asthma. *Nat. Rev. Immunol.* 1, 108–116. *(Excelente enfoque das quimiocinas envolvidas na asma. Há uma tabela detalhada das quimiocinas e bons diagramas)*

Luster, A.D., Tager, A.M., 2004. T-cell trafficking in asthma: lipid mediators grease the way. *Nat. Rev. Immunol.* 4, 711–724.

Pelaia, G., Cuda, G., Vatrella, A., et al., 2005. Mitogen-activated protein kinases and asthma. *J. Cell. Physiol.* 202, 642–653. *(Revisa o envolvimento das proteínas quinases ativadas por mitógenos na patogênese da asma e discute seu possível papel como alvos moleculares para fármacos antiastmáticos)*

Walter, M.J., Holtzman, M.J., 2005. A centennial history of research on asthma pathogenesis. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 32, 483–489.

Wills-Karp, M., 2004. Interleukin-13 in asthma pathogenesis. *Immunol. Rev.* 202, 175–190.

Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)

Barnes, P.J., 2004. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacol. Rev.* 56, 515–548. *(A identificação dos mediadores inflamatórios e o entendimento de suas interações são importantes para o desenvolvimento de tratamentos anti-inflamatórios para essa importante doença)*

Barnes, P.J., 2008. Frontrunners in novel pharmacotherapy of COPD. *Curr. Opin. Pharmacol.* 8, 300–307. *(Discute os candidatos que podem inibir a inflamação e reduzir a progressão do DPOC; os mais promissores são fármacos teofilina-símiles (!), novos antioxidantes e macrolídeos não antibióticos)*

Barnes, P.J., Stockley, R.A., 2005. COPD: current therapeutic interventions and future approaches. *Eur. Respir. J.* 25, 1084–1106. *(Os broncodilatadores de ação prolongada são um avanço importante para a doença pulmonar obstrutiva crônica, mas não tratam o processo inflamatório subjacente. Nenhum tratamento disponível até o momento reduz a progressão dessa doença. Revisa as novas estratégias, como, por exemplo, os antagonistas das quimiocinas, os inibidores da PDE IV, os inibidores da proteína quinase ativada por mitógenos-p38, o fator nuclear κ B e a fosfoinositida-3 γ quinase)*

Barnes, P.J., Ito, K., Adcock, I.M., 2004. Corticosteroid resistance in chronic obstructive pulmonary disease: inactivation of histone deacetylase. *Lancet* 363, 731–733. *(A hipótese de que, nos pacientes com DPOC, a HDAC é prejudicada pelo tabagismo e pelo estresse oxidativo, levando a uma diminuição da resposta aos corticosteroides; ver também Ito et al., 2005, adiante)*

Ito, K., Ito, M., Elliott, W.M., et al., 2005. Decreased histone deacetylase activity in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J.*

Med. 352, 1967–1976. *(Há uma ligação entre a gravidade da DPOC e a redução na atividade da HDAC dos tecidos pulmonares periféricos; a HDAC é uma molécula-chave na supressão da produção de citocinas pró-inflamatórias nos macrófagos alveolares)*

Tosse

Morice, A.H., Kastelik, J.A., Thompson, R., 2001. Cough challenge in the assessment of cough reflex. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 52, 365–375.

Reynolds, S.M., Mackenzie, A.J., Spina, D., Page, C.P., 2004. The pharmacology of cough. *Trends Pharmacol. Sci.* 25, 569–576. *(Discute os mecanismos fisiopatológicos da tosse e as implicações para o desenvolvimento de novos fármacos antitussígenos)*

Fármacos e aspectos terapêuticos

Barnes, P.J., 2006. How corticosteroids control inflammation. *Br. J. Pharmacol.* 148, 245–254.

Ben-Noun, L., 2000. Drug-induced respiratory disorders: incidence, prevention and management. *Drug Saf.* 23, 143–164. *(Vários efeitos farmacológicos pulmonares adversos)*

Chrystyn, H., 2001. Methods to identify drug deposition in the lungs following inhalation. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 51, 289–299.

Conti, M., Beavo, J., 2007. Biochemistry and physiology of cyclic nucleotide phosphodiesterases: essential components in cyclic nucleotide signaling. *Ann. Rev. Biochem.* 76, 481–511.

Giri, S.N., 2003. Novel pharmacological approaches to manage interstitial lung fibrosis in the twenty first century. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 43, 73–95. *(Revisa algumas estratégias que incluem a manutenção dos níveis intracelulares do nicotinamida adenina dinucleotídeo [NAD⁺] e do ATP, o bloqueio do fator de crescimento transformador e das integrinas, os antagonistas dos receptores do fator ativador de plaquetas e os inibidores da óxido nítrico sintase)*

Holgate, S.T., Djukanovic, R., Casale, T., Bousquet, J., 2005. Anti-immunoglobulin E treatment with omalizumab in allergic diseases: an update on anti-inflammatory activity and clinical efficacy. *Clin. Exp. Allergy* 35, 408–416. *(Revisa o mecanismo e os estudos clínicos)*

Leff, A.R., 2001. Regulation of leukotrienes in the management of asthma: biology and clinical therapy. *Annu. Rev. Med.* 52, 1–14. *(Discute o papel dos leucotrienos na patogênese da broncoconstrição e a farmacologia dos antagonistas ao nível de receptores de cisteinil-leucotrienos)*

Lewis, J.F., Veldhuizen, R., 2003. The role of exogenous surfactant in the treatment of acute lung injury. *Annu. Rev. Physiol.* 65, 613–642.

Rabe, K.F., Bateman, E.D., O'Donnell, D., et al., 2005. Roflumilast – an oral anti-inflammatory treatment for chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Lancet* 366, 563–571. *(Quando comparado a um placebo, esse tipo de inibidor da PDE IV levou a uma melhora da função pulmonar e reduziu as exacerbações; a melhora foi modesta e ainda não se provou sua relação com uma ação anti-inflamatória, em vez de ação broncodilatadora)*

Sears, M.R., Lotvall, J., 2005. Past, present and future – β_2 -adrenoceptor agonists in asthma management. *Respir. Med.* 99, 152–170. *(“A tolerância aos efeitos broncoprotetores dos agonistas β_2 de ação prolongada e a tolerância cruzada aos efeitos broncodilatadores dos agonistas β_2 de ação curta são aparentes, apesar do uso de corticosteroides por via inalatória. O papel dos polimorfismos dos receptores β_2 no desenvolvimento da tolerância ainda está por ser completamente determinado. O formoterol é peculiar pelo fato de apresentar tanto um efeito broncodilatador de longa duração quanto um início de ação rápido”)*

Sousa, A.R., Parikh, A., Scadding, G., et al., 2002. Leukotriene-receptor expression on nasal mucosal inflammatory cells in aspirin-sensitive rhinosinusitis. *N. Engl. J. Med.* 347, 1493–1499. *(Revelou números elevados de leucócitos inflamatórios nasais que expressam o receptor CysLT₁ em biópsias de pacientes sensíveis à aspirina com rinossinusite crônica, quando comparados com indivíduos-controle não sensíveis à aspirina, e infrarregulação (downregulation) da expressão do receptor após dessensibilização à aspirina)*

O rim

28

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Montaremos o cenário com um breve esboço da fisiologia renal com base na unidade funcional do rim — o néfron — antes de descrever os fármacos que afetam a função renal. A seguir, estudaremos os diuréticos — fármacos que aumentam a excreção de íons Na^+ e água. Consideraremos também de maneira breve os outros fármacos que são utilizados no tratamento de pacientes com insuficiência renal e distúrbios do trato urinário.

INTRODUÇÃO

Os principais fármacos que promovem alterações da função renal — os diuréticos — são cruciais para o controle de doenças cardiovasculares (Caps. 21 e 22), assim como para pacientes com doença renal. Os rins são os principais órgãos pelos quais os fármacos e seus metabólitos são eliminados do corpo (Cap. 9), e, portanto, no comprometimento renal os esquemas posológicos de muitos fármacos precisam ser adaptados. Além disso, os rins são alvo de vários tipos de toxicidade medicamentosa (Cap. 57). Os anti-hipertensivos (comumente indicados em doença renal) são enfocados no Capítulo 22; os imunossupressores (eficazes em várias das doenças que podem causar insuficiência renal e cruciais para manter a saúde dos pacientes que receberam um transplante renal), no Capítulo 26, e os antibacterianos (usados para tratar infecções renais e do trato urinário), no Capítulo 50. Pacientes com anemia devida à insuficiência renal crônica se beneficiam muito com a **epoetina** (Cap. 25). No presente capítulo, focalizamos os principais fármacos que atuam nos túbulos renais, isto é, os diuréticos — fármacos que aumentam a eliminação de íons Na^+ e de água. Também consideramos de maneira breve outros fármacos que são usados para tratar insuficiência renal (ênfatizando aspectos do equilíbrio ácido-básico e eletrolítico) e distúrbios do trato urinário.

VISÃO GERAL DA FUNÇÃO RENAL

A principal função do rim é manter a constância do “meio interno”, eliminando produtos inservíveis e regulando o volume, o conteúdo de eletrólitos e o pH do líquido extracelular em face da ingestão variável na dieta e outras demandas ambientais (p. ex., climáticas).

Os rins recebem cerca de um quarto do débito cardíaco. Das várias centenas de litros de plasma que os atravessam a cada dia, filtram (no ser humano de 70 kg) aproximadamente 120 litros por dia, 11 vezes o volume total do líquido extracelular. Esse filtrado é semelhante ao plasma, com exceção da ausência de proteína. Ao atravessar o túbulo renal, são reabsorvidos cerca de 99% da água filtrada e grande parte do Na^+ filtrado; o fluido tubular recebe também algumas substâncias que são secretadas a partir do sangue. Por fim, em condições normais, a cada 24 horas elimina-se aproximadamente 1,5 litro na forma de urina (Tabela 28.1).

Cada rim consiste em um córtex externo, uma medula interna e uma pelve oca, que desemboca no ureter. A unidade funcional é o néfron, do qual há aproximadamente $1,4 \times 10^6$

em cada rim (aproximadamente metade deste número em pessoas com hipertensão), com variação considerável entre indivíduos e com um declínio relacionado à idade.

ESTRUTURA E FUNÇÃO DO NÉFRON

Cada néfron consiste em um *glomérulo*, *túbulo proximal*, *alça de Henle*, *túbulo contorcido distal* e *ducto coletor* — Figura 28.1. O glomérulo consiste em um tufo de capilares que se projetam a uma extremidade dilatada do túbulo renal. A maioria dos néfrons se situa majoritariamente ou inteiramente no córtex. Os restantes 12%, chamados *néfrons justamedulares*, têm seus glomérulos e túbulos contorcidos próximos à junção entre medula e córtex, e suas alças de Henle passam profundamente à medula.

IRRIGAÇÃO DO NÉFRON

Os néfrons possuem a característica especial de ter dois leitos capilares em série entre si (Fig. 28.1). A arteríola aferente de cada néfron cortical ramifica-se para formar o glomérulo; os capilares glomerulares coalescem na arteríola eferente que, por sua vez, ramifica-se para formar uma segunda rede capilar no córtex em torno dos túbulos contorcidos e alças de Henle antes de convergir em vênulas e daí em veias renais. Diferentemente, as arteríolas eferentes dos néfrons justamedulares formam alças de vasos (*vasa recta*) que penetram profundamente na medula juntamente com as alças de Henle finas e desempenham um papel fundamental nas trocas de contracorrente (ver adiante).

APARELHO JUSTAGLOMERULAR

A junção de arteríola aferente, arteríola eferente e túbulo contorcido distal perto do glomérulo forma o aparelho justaglomerular (Fig. 28.2). Nesse ponto, existem células especializadas tanto na arteríola aferente quanto no túbulo. Estas últimas, denominadas células da *mácula densa*, respondem a alterações no fluxo e na composição do fluido tubular e controlam a liberação de *renina* das células granulares especializadas contendo renina na arteríola aferente (Cap. 22). Outros mediadores também influenciam a secreção de renina, incluindo os agonistas β_2 -adrenérgicos, as prostaglandinas vasodilatadoras e a inibição de retroalimentação pela angiotensina II atuando sobre os receptores AT_1 (Fig. 22.4). O papel do aparelho justaglomerular no controle do equilíbrio de Na^+ é abordado adiante.

FILTRAÇÃO GLOMERULAR

O líquido é retirado dos capilares para a cápsula tubular (cápsula de Bowman) por força hidrodinâmica que recebe oposição da pressão oncótica das proteínas do plasma, às quais os capilares glomerulares são impermeáveis. Todos os constituintes do plasma com baixo peso molecular aparecem no filtrado, enquanto a albumina e as proteínas maiores ficam retidas no sangue.

FUNÇÃO TUBULAR

O ápice (superfície luminal) de cada célula tubular é cercado por uma junção oclusiva, como em todos os epitélios. Esta é uma região especializada de membrana que separa o espaço

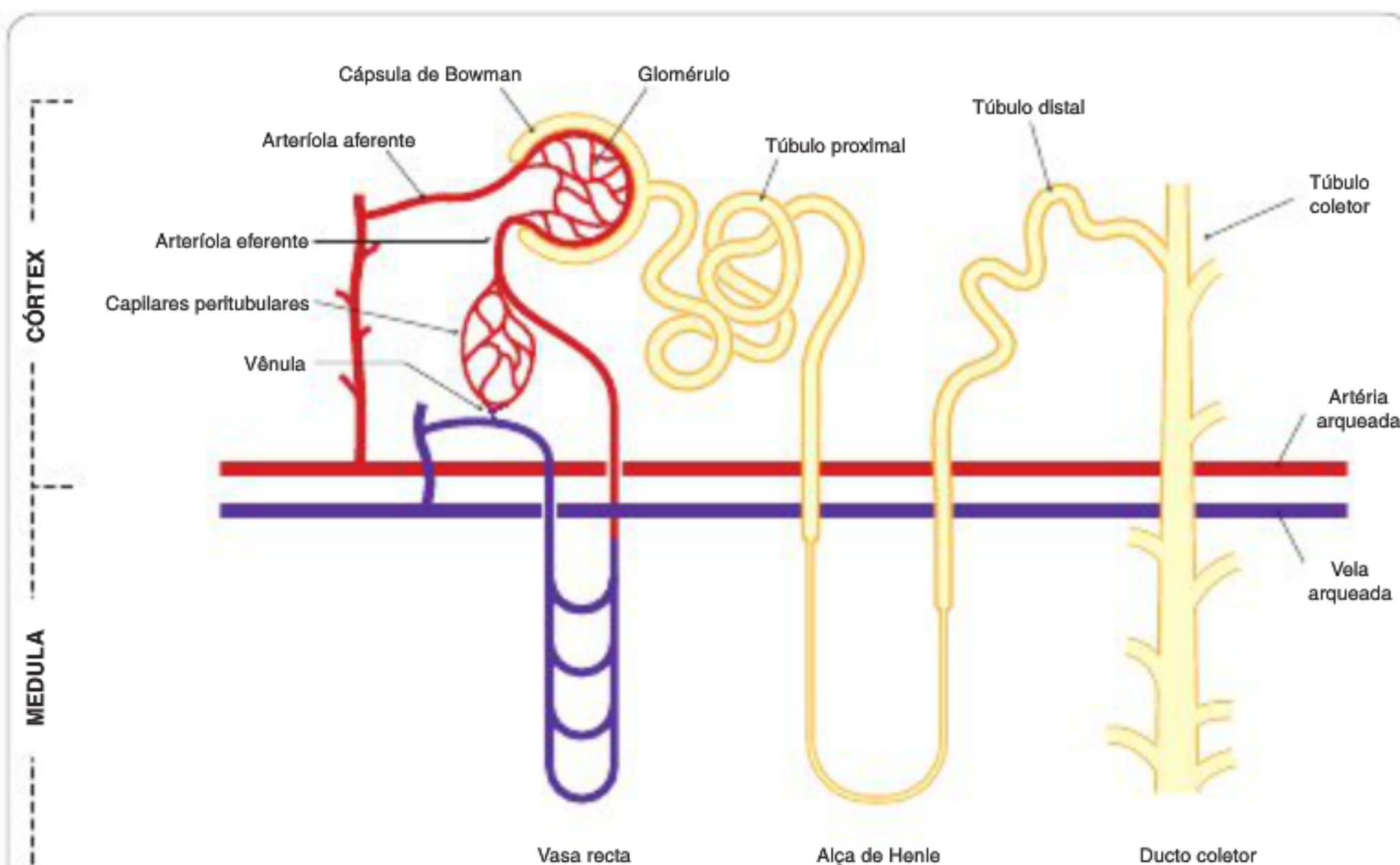


Fig. 28.1 Diagrama simplificado de um néfron justamedular e sua irrigação sanguínea. Os túbulos e vasos são mostrados em separado para maior clareza. No rim, a rede capilar peritubular cerca os túbulos contorcidos, e o túbulo contorcido distal passa junto do glomérulo, entre as arteríolas aferente e eferente. (Esta particularidade aparece com mais detalhes na Fig. 28.2.)

Tabela 28.1 Reabsorção de líquido e solutos no rim^a

	Filtrado/ dia	Eliminado/ dia ^b	Porcentagem reabsorvida
Na ⁺ (mmol)	25.000	150	99 ou mais
K ⁺ (mmol)	600	90	93 ou mais
Cl ⁻ (mmol)	18.000	150	99 ou mais
HCO ₃ ⁻ (mmol)	4.900	0	100
Total de solutos (mosmol)	54.000	700	87
H ₂ O (litros)	180	~1,5	99 ou mais

^aValores típicos para adultos jovens saudáveis: fluxo sanguíneo renal, 1.200 ml/min (20%-25% do débito cardíaco); fluxo plasmático renal, 660 ml/min; taxa de filtração glomerular, 125 ml/min.

^bEstes são números típicos para um indivíduo que se alimente com uma dieta ocidental. O rim elimina mais ou menos de cada uma dessas substâncias para manter a constância do meio interno, de modo que, numa dieta hipossódica (p. ex., dos índios Yanomami da bacia superior do Amazonas), a eliminação de NaCl pode ser reduzida a menos de 10 mmol/dia! No outro extremo, indivíduos que vivem em certas comunidades pesqueiras no Japão comem (e, portanto, eliminam) várias centenas de mmol/dia.

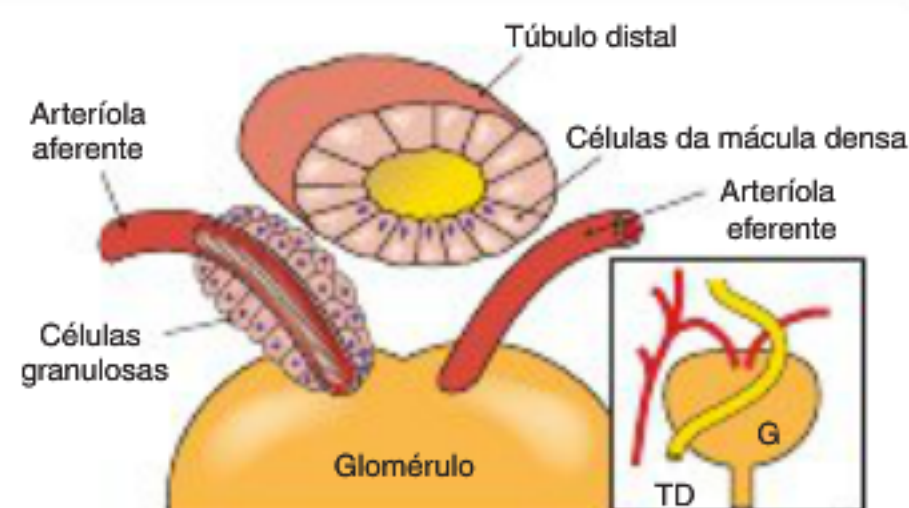


Fig. 28.2 Aparelho justaglomerular. As seções separadas mostram as células granulosas contendo renina em torno da arteríola aferente e as células da mácula densa no túbulo contorcido distal. O detalhe mostra as relações gerais entre as estruturas. TD, túbulo distal; G, glomérulo. (Modificado de Sullivan & Grantham, 1982.)

intercelular da luz. O movimento de íons e água que passam pelo epitélio pode ocorrer *através* das células (via transcelular) e *entre* as células através das junções oclusivas (via paracelular). Um tema comum é que a energia é gasta para bombear o Na^+ para fora da célula através da Na^+/K^+ -ATPase situada na membrana celular basolateral e o gradiente de Na^+ resultante da concentração, alimenta a entrada do Na^+ da luz através de vários transportadores que facilitam a entrada de Na^+ acoplada com o movimento de outros íons. Esses transportadores variam em diferentes partes do néfron, como descrito a seguir.

TÚBULO CONTORCIDO PROXIMAL

O epitélio do túbulo contorcido proximal é “frouxo”, isto é, as junções oclusivas não são afinal tão “ocludentes”, sendo permeáveis a íons e água, permitindo o fluxo passivo em ambas as direções. Isso impede a formação de gradientes de concentração expressivos; desse modo, embora aproximadamente 60%-70% da reabsorção de Na^+ ocorra no túbulo proximal, esta transferência é acompanhada por absorção passiva de água, de modo que o líquido que sai do túbulo proximal continua aproximadamente isotônico em relação ao filtrado que entra na cápsula de Bowman.

Alguns dos processos de transporte no túbulo proximal são mostrados nas Figuras 28.3-28.5. O mecanismo mais importante para entrada de Na^+ nas células tubulares proximais a partir do filtrado ocorre por troca de Na^+/H^+ (Fig. 28.5). A anidrase carbônica intracelular é essencial para a produção de H^+ para secreção na luz. O Na^+ é reabsorvido em troca por H^+ e transportado para fora das células ao interstício e daí para o sangue por uma Na^+/K^+ -ATPase (bomba de sódio) na membrana basolateral. Esse é o principal mecanismo de transporte ativo do néfron em termos de consumo de energia.

▼ O bicarbonato é normalmente reabsorvido por completo no túbulo proximal. Isso é obtido por combinação com prótons, produzindo ácido carbônico, que se dissocia até formar dióxido de carbono e água — uma reação catalisada pela anidrase carbônica presente na bordadura em escova luminal das células do túbulo proximal (Fig. 28.5A) — seguindo-se reabsorção

passiva do dióxido de carbono dissolvido.¹ A remoção seletiva de bicarbonato de sódio, com água acompanhando, no início do túbulo proximal causa elevação secundária da concentração de íons cloreto. A difusão de cloreto a favor do seu gradiente de concentração através de *shunt* paracelular leva, por sua vez, a uma diferença de potencial positiva na luz, o que favorece a reabsorção de sódio. O outro mecanismo envolvido no movimento através da via paracelular é que os íons sódio são secretados pela Na^+/K^+ -ATPase para o espaço intercelular lateral, elevando discretamente sua osmolalidade em razão de sua estequiometria 3:2. Isso leva ao movimento osmótico de água através da junção oclusiva, causando, por sua vez, reabsorção de sódio por convecção (dragagem de solvente).

Muitos ácidos e bases orgânicos são secretados ativamente do sangue para o túbulo por transportadores específicos (ver adiante, Fig. 28.3 e Cap. 9).

Depois da passagem pelo túbulo proximal, o líquido tubular (agora 30%-40% do volume original do filtrado) passa para a alça de Henle.

ALÇA DE HENLE, MULTIPLICADOR E TROCADOR MEDULAR DE CONTRACORRENTE

A alça de Henle consiste em partes descendentes e ascendentes (Figs. 28.1 e 28.4), tendo a parte ascendente segmentos espessos e delgados. Esta parte do néfron possibilita ao rim eliminar urina mais ou menos concentrada que o plasma e, por isso, regular o equilíbrio osmótico do organismo como um todo. As alças de Henle dos néfrons justamedulares funcionam como multiplicadores de contracorrente, e os *vasa recta*, como trocadores de contracorrente. O NaCl é ativamente reabsorvido no ramo ascendente espesso, causando hipertonicidade do interstício. No ramo descendente, a água sai e o fluido tubular torna-se progressivamente mais concentrado à medida que se aproxima da extremidade inferior da alça.

▼ O *ramo descendente* é permeável à água, que sai passivamente porque o líquido intersticial da medula é mantido hipertônico pelo sistema concentrador de contracorrente. Nos néfrons justamedulares com alças longas, há extenso movimento de água para fora do túbulo, de modo que o líquido que finalmente chega à extremidade da alça tem osmolaridade alta — normalmente cerca de 1.200 mosmol/kg, mas chegando até 1.500 mosmol/kg em condições de desidratação — em comparação com o plasma e o líquido extracelular, que têm aproximadamente 300 mosmol/kg.² O meio hipertônico da medula, através do qual os ductos coletores de todos os néfrons passam a caminho da pelve renal, é importante no sentido de constituir um mecanismo pelo qual a osmolaridade da urina é controlada.

O *ramo ascendente* tem permeabilidade muito baixa à água, ou seja, as junções oclusivas realmente são “firmes”, possibilitando acúmulo de um gradiente de concentração substancial através da parede do túbulo. É aqui, no ramo ascendente espesso da alça de Henle, que 20%-30% do Na filtrado é reabsorvido. Há reabsorção ativa de NaCl , não acompanhada pela água, reduzindo a osmolaridade do líquido tubular e tornando hipertônico o líquido intersticial da medula. O gradiente osmótico no interstício medular é a consequência-chave do sistema multiplicador de contracorrente, sendo que o principal fundamento é que os pequenos gradientes osmóticos horizontais “empilham-se” e consequentemente produzem um grande gradiente vertical. A ureia contribui para o gradiente, pois é reabsorvida mais lentamente do que a água e pode juntar-se ao fluido no

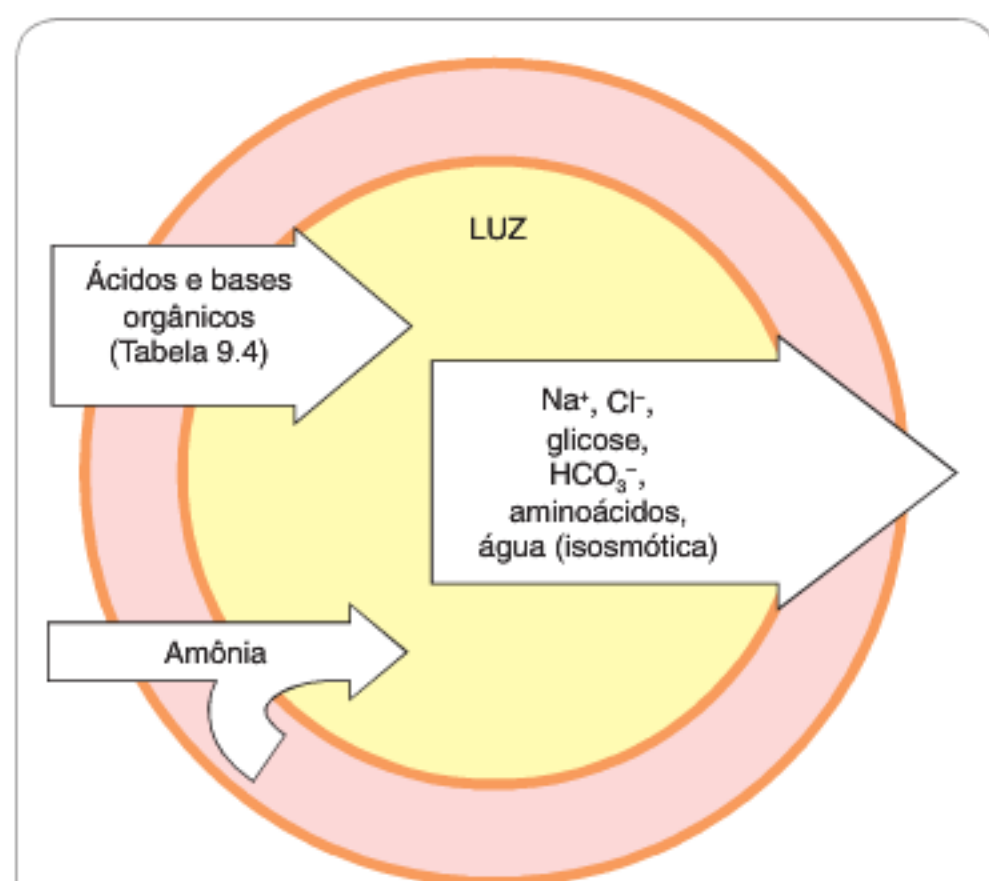
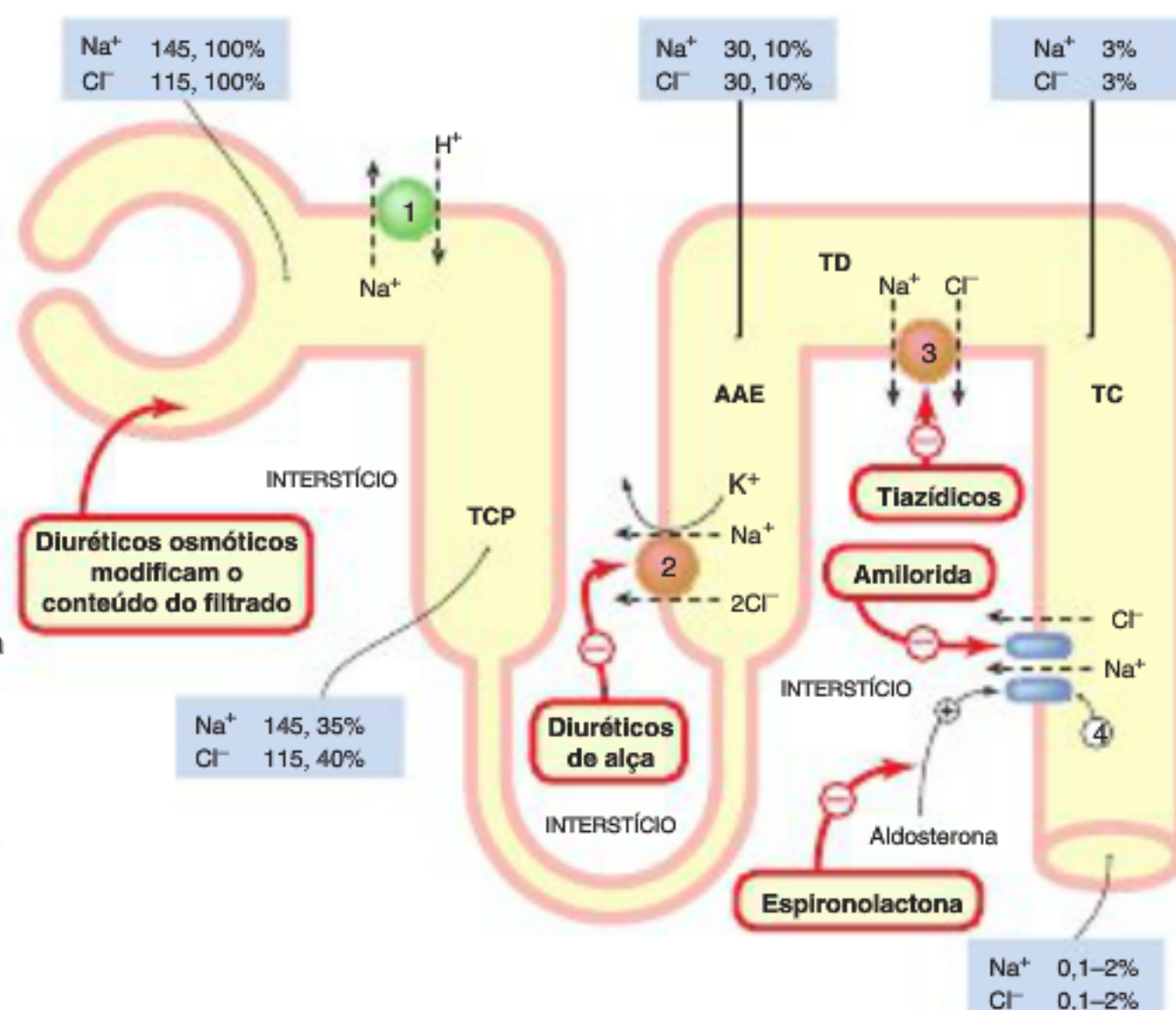


Fig. 28.3 Processos de transporte no túbulo contorcido proximal. A principal força propulsora para a absorção de solutos e água da luz é a Na^+/K^+ -ATPase na membrana basolateral das células tubulares. Muitos fármacos são secretados no túbulo proximal (ver Cap. 9). (Redesenhado de Burg, 1985.)

¹A reação é reversível, e a enzima (como qualquer catalisador) não altera o equilíbrio, apenas acelera a velocidade da reação. As concentrações dentro da célula são tais, que o dióxido de carbono se combina com água para produzir ácido carbônico: a mesma enzima (anidrase carbônica) também catalisa esta reação (Fig. 28.5A).

²Estes números são para o homem; algumas espécies, notavelmente o rato do deserto, podem sair-se muito melhor, com osmolalidades da urina de até 5.000 mosmol/kg.

Fig. 28.4 Esquema mostrando a absorção de sódio e cloreto no néfron e os principais locais de ação dos fármacos. As células são retratadas como uma borda mais escura em torno da luz tubular amarela. Mecanismos de absorção de íons na margem apical da célula tubular: (1) troca Na^+/H^+ ; (2) cotransporte de $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$; (3) cotransporte de Na^+/Cl^- ; (4) entrada de Na^+ através dos canais de sódio. O sódio é bombeado para fora das células e para o interstício pela Na^+/K^+ -ATPase na margem basolateral das células tubulares (não mostrado). Os números nos quadros dão a concentração de íons em milimol por litro de filtrado e a porcentagem de íons filtrados ainda restantes no líquido tubular nos locais especificados. TC, túbulo coletor; TD, túbulo distal; TCP, túbulo contorcido proximal; AAE, alça ascendente espessa. (Dados de Greger, 2000.)



ramo descendente, de tal modo que sua concentração aumenta ao longo do néfron até atingir os túbulos coletores, local em que se difunde para o interstício. A ureia, portanto, fica “presa” na parte mais profunda da medula.

Os íons movimentam-se, através da membrana apical, para o interior das células do segmento espesso do ramo ascendente da alça de Henle, por efeito de um cotransportador $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ movimentado pelo gradiente de Na^+ gerado pela Na^+/K^+ -ATPase na membrana basolateral (Fig. 28.5B). A maior parte do K^+ captado pela célula pelo cotransportador $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ retorna à luz através de canais de potássio apicais, mas parte do K^+ é reabsorvida, juntamente com Mg^{2+} e Ca^{2+} .

A reabsorção de sal do segmento espesso do ramo ascendente não é contrabalançada pela reabsorção de água, de modo que o líquido tubular fica hipotônico em relação ao plasma no ponto de entrada no túbulo contorcido distal (Fig. 28.4). O segmento espesso do ramo ascendente, portanto, algumas vezes é denominado o “segmento diluidor”.

TÚBULO DISTAL

Na parte bem inicial do túbulo distal, a reabsorção de NaCl , juntamente com a impermeabilidade da *zonula occludens* à água, dilui ainda mais o líquido tubular. O transporte é efetuado pela Na^+/K^+ -ATPase na membrana basolateral. Isso reduz a concentração citoplasmática de Na^+ e, consequentemente, o Na^+ entra na célula a partir da luz a favor do seu gradiente de concentração, acompanhado por Cl^- , por meio de um cotransportador Na^+/Cl^- (Fig. 28.5C).

A eliminação de Ca^{2+} é regulada, nesta porção do néfron, por *paratormônio* e *calcitriol*, ambos aumentando a reabsorção de Ca^{2+} (Cap. 35).

TÚBULO COLETOR E DUCTO COLETOR

Os túbulos contorcidos distais desembocam em túbulos coletores, que coalescem para formar ductos coletores (Fig. 28.1). Os

túbulos coletores incluem células principais, que reabsorvem Na^+ e secretam K^+ (Fig. 28.5D), e duas populações de células intercaladas, α e β , que secretam ácido e base, respectivamente.

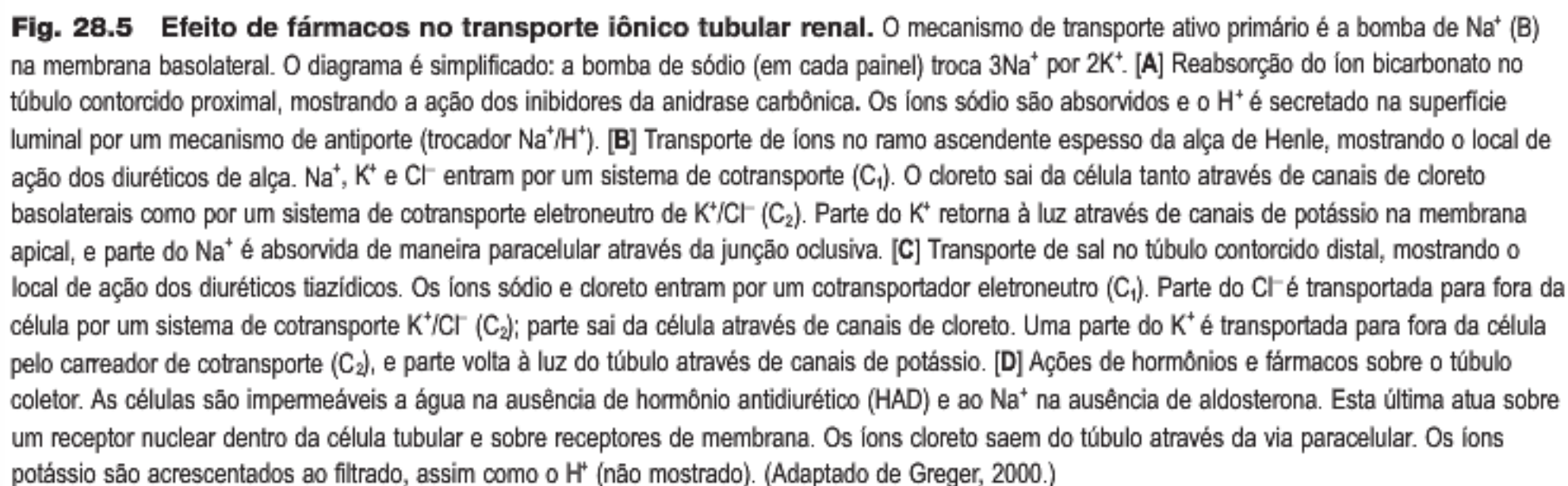
As junções oclusivas nesta parte do néfron são impermeáveis à água e íons. O movimento de íons e água neste segmento está sob controles hormonais independentes: a absorção de NaCl é controlada pela *aldosterona* (Cap. 22) e a absorção de água pelo *hormônio antidiurético* (HAD), também denominado *vasopressina* (Cap. 32).

A aldosterona aumenta a reabsorção de Na^+ e promove eliminação de K^+ . Promove reabsorção de Na^+ por:

- um efeito rápido, estimulando a troca Na^+/H^+ por ação nos receptores de aldosterona localizados na membrana³
- um efeito tardio, através de receptores nucleares (Cap. 3), direcionando a síntese de um mediador proteico específico que ativa os canais de sódio na membrana apical (Fig. 28.5D).
- efeitos de longo prazo, por aumento do número de bombas de Na^+ basolaterais (Fig. 28.5D).

HAD e diabetes insipidus nefrogênico. O HAD é secretado pela neuro-hipófise (Cap. 32) e se liga a receptores V_2 nas membranas basolaterais das células nos túbulos e ductos coletores, aumentando a expressão de *aquaporina* (canais de água; Cap. 8) nas membranas apicais (Fig. 28.5D). Isso torna esta parte do néfron permeável à água, permitindo a reabsorção passiva de água quando o ducto coletor atravessa a região hiperosmótica da medula e, consequentemente, a eliminação de urina concentrada. Inversamente, na ausência de HAD, o epitélio do ducto coletor é impermeável à água, de modo que o líquido hipotônico que sai do túbulo distal continua hipo-

³Um mecanismo distinto da regulação da transcrição gênica, que é o mecanismo normal de transdução para hormônios esteroides (Cap. 3).



O **etanol** (Cap. 48) inibe a secreção de HAD, causando uma diurese aquosa (possivelmente familiar a alguns de nossos leitores) como um tipo de diabetes *insipidus* transitório. A **nicotina** aumenta a secreção de HAD (talvez contribuindo para o apelo por um charuto após o jantar?).

Vários fármacos inibem a ação do HAD: o **lítio** (usado em distúrbios psiquiátricos; Cap. 45), a **demeclociclina** (uma tetraciclina usada não como antimicrobiano, mas para tratar secreção inadequada do hormônio antidiurético de tumores ou em outras condições), a **colchicina** (Cap. 26) e os *alcaloides da vinca* (Cap. 55). Recentemente, antagonistas mais específicos do HAD (p. ex., **conivaptana**, **tolvaptana**) foram introduzidos para o tratamento de hiponatremia (Cap. 22). Todos esses fármacos podem causar formas adquiridas de *diabetes insipidus nefrogênico*, causado por falha dos ductos coletores renais em responder ao HAD. O *diabetes insipidus nefrogênico* também pode ser causado por dois distúrbios genéticos que afetam o receptor V_1 ou a aquaporina.

EQUILÍBRIO ÁCIDO-BÁSICO

Os rins (juntamente com os pulmões; Cap. 27) regulam a concentração de H^+ dos líquidos corporais. Pode ser eliminada urina ácida ou alcalina de acordo com a necessidade; o habitual é a necessidade de formar urina ácida de modo a

eliminar os ácidos fosfórico e sulfúrico gerados durante o metabolismo dos ácidos nucleicos, e aminoácidos contendo enxofre consumidos na dieta. Assim, a insuficiência renal é comumente acompanhada de acidose metabólica. A alteração do pH da urina com a finalidade de alterar a eliminação de fármacos é mencionada a seguir.

EQUILÍBRIO DO POTÁSSIO

A concentração do K^+ extracelular — criticamente importante para a função de tecidos excitáveis (Cap. 4) — é rigidamente controlada pela regulação da eliminação de K^+ pelo rim. A eliminação urinária de K^+ é correspondente à ingestão na dieta, em geral de aproximadamente 50-100 mmol em 24 horas nos países ocidentais. A maioria dos diuréticos causa perda de K^+ (ver adiante). Este efeito pode causar problemas se coadministrados com glicosídeos cardíacos ou antiarrítmicos da classe III, cuja toxicidade aumenta com K^+ baixo no plasma (Cap. 22) — estas são interações medicamentosas clinicamente importantes (Cap. 56).

Os íons potássio são transportados do sangue e do líquido intersticial para as células do ducto coletor e do túbulo coletor pela Na^+/K^+ -ATPase situada na membrana basolateral, e escapam para a luz através de um canal iônico seletivo para o K^+ . O Na^+ sai do líquido tubular através de canais de sódio na membrana apical a favor do gradiente eletroquímico gerado pela Na^+/K^+ -ATPase; o resultado é uma diferença de potencial através das células (negativa na luz), aumentando a força propulsora para secreção de K^+ para a luz. Desse modo, a secreção de K^+ é acoplada à reabsorção de Na^+ .

Consequentemente, o íon K^+ é perdido quando:

- mais Na^+ chega ao ducto coletor, como ocorre com qualquer diurético que atue proximalmente ao ducto coletor
- a reabsorção de Na^+ no ducto coletor aumenta diretamente (p. ex., no hiperaldosteronismo).

O K^+ é retido quando:

- a reabsorção de Na^+ no ducto coletor diminui, por exemplo, pela **amilorida** ou o **triantereno**, que bloqueiam o canal de sódio nesta parte do néfron, ou pela **espironolactona** ou **eplerenona**, que antagonizam a aldosterona (ver adiante).

ELIMINAÇÃO DE MOLÉCULAS ORGÂNICAS

Há mecanismos distintos (Cap. 9, Tabela 9.4) para secretar ânions e cátions orgânicos para a luz tubular proximal. Os ânions secretados incluem vários fármacos importantes, por exemplo, os **tiazídicos**, **furosemida**, **salicilatos** (Cap. 26) e a maioria das **penicilinas** e **cefalosporinas** (Cap. 50). Do mesmo modo, vários cátions orgânicos secretados são fármacos importantes, por exemplo, **triantereno**, **amilorida**, **atropina** (Cap. 13), **morfina** (Cap. 41) e **quinina** (Cap. 53). Os mecanismos de transporte tanto de ânions como de cátions, como outros processos de transporte renal de íons, recebem energia indiretamente do transporte ativo do Na^+ e do K^+ , sendo a energia derivada da Na^+/K^+ -ATPase na membrana basolateral.

Os ânions orgânicos são trocados por α -cetoglutarato através de um antiporte na membrana basolateral e se difunde passivamente para a luz tubular (Fig. 28.3).

Os cátions orgânicos difundem-se do interstício para a célula, sendo então ativamente transportados para a luz tubular em troca de H^+ .

PEPTÍDEOS NATRIURÉTICOS

Os peptídeos natriuréticos endógenos A, B e C (PNA, PNB e PNC; Caps. 21 e 22) estão envolvidos na regulação da eliminação de Na^+ . São liberados do coração em resposta ao estiramento (A e B), do endotélio (C) e do cérebro (B). Ativam a forma particulada da guanilil ciclase (Cap. 3) e causam

Função tubular renal



- Um filtrado glomerular sem proteínas entra pela cápsula de Bowman.
- O principal transportador ativo na membrana basolateral é a Na^+/K^+ -ATPase. Esta bomba constrói os gradientes para transportadores passivos nas membranas apicais.
- No túbulo proximal são absorvidos 60%-70% do Na^+ filtrado e mais de 90% do HCO_3^- .
- A anidrase carbônica é fundamental para a reabsorção de $NaHCO_3$ e a acidificação da urina tubular distal.
- O ramo ascendente espesso da alça de Henle é impermeável à água; neste segmento reabsorvem-se ativamente 20%-30% do $NaCl$ filtrado.
- Os íons são reabsorvidos do líquido tubular por um cotransportador $Na^+/K^+/2Cl^-$ nas membranas apicais do ramo ascendente espesso.
- O cotransporte $Na^+/K^+/2Cl^-$ é inibido por diuréticos de alça.
- O filtrado é diluído durante seu trânsito pelo ramo ascendente espesso à medida que os íons são reabsorvidos, de modo que é hipotônico quando sai.
- O multiplicador de contracorrente tubular gera ativamente um gradiente de concentração — pequenas diferenças horizontais na concentração de soluto entre o líquido tubular e o interstício são multiplicadas verticalmente. Quanto mais profundo na medula, mais concentrado é o líquido intersticial.
- A hipertonicidade medular é preservada passivamente por trocas em contracorrente nas *vasa recta*.
- O cotransporte Na^+/Cl^- (inibido por diuréticos tiazídicos) reabsorve 5%-10% do Na^+ filtrado no túbulo distal.
- O K^+ é secretado no fluido tubular ao nível do túbulo distal, dos túbulos coletores e ductos coletores.
- Na ausência de hormônio antidiurético (HAD), o túbulo coletor e o ducto coletor têm baixa permeabilidade a sal e água. O HAD aumenta a permeabilidade à água.
- O Na^+ é reabsorvido do ducto coletor através de canais de sódio epiteliais.
- Estes são estimulados pela aldosterona e inibidos pela **amilorida**. O K^+ ou H^+ são secretados para o túbulo em troca por Na^+ nesta região distal.

natriurese por efeitos hemodinâmicos renais (aumento da pressão capilar glomerular por dilatação das arteríolas aferentes e constrição das eferentes) e por ações tubulares diretas. As ações tubulares incluem a inibição da reabsorção de Na^+ e água estimulada pela angiotensina II no túbulo contorcido proximal, além da ação do HAD na promoção de reabsorção de água no túbulo coletor.

Dentro do rim, o processamento pós-translacional do pró-hormônio PNA difere daquele em outros tecidos, resultando em mais quatro aminoácidos adicionados à terminação amina do PNA, produzindo um peptídeo correlato, a *urodilatina*, que promove eliminação de Na^+ por atuação sobre os receptores no lado luminal das células do ducto coletor.

PROSTAGLANDINAS E FUNÇÃO RENAL

As prostaglandinas (PGs; Cap. 17) geradas no rim modulam suas funções hemodinâmicas e excretoras. As principais prostaglandinas renais no homem são vasodilatadoras e natriuréticas, quais sejam, a PGE_2 na medula e a PGI_2 (prostaciclina) nos glomérulos. Os fatores que estimulam sua síntese incluem isquemia, angiotensina II, HAD e bradicinina.

A biossíntese de prostaglandinas é baixa em condições basais. No entanto, quando são liberados vasoconstritores (p. ex., angiotensina II, norepinefrina), a PGE_2 e a PGI_2 modulam seus efeitos sobre o rim, causando vasodilatação compensatória.

A influência das prostaglandinas renais sobre o balanço de sal e a hemodinâmica pode ser inferida a partir dos efeitos de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs, que inibem a produção de prostaglandinas; Cap. 26). Os AINEs têm pouco ou nenhum efeito sobre a função renal em pessoas saudáveis, mas previsivelmente causam insuficiência renal aguda em afecções clínicas nas quais o fluxo sanguíneo renal dependa da biossíntese de prostaglandinas vasodilatadoras. Estas incluem cirrose hepática, insuficiência cardíaca, síndrome nefrótica, glomerulonefrite e contração do volume extracelular (Cap. 57, Tabela 57.1). Os AINEs aumentam a pressão arterial nos pacientes tratados de hipertensão por comprometerem a vasodilatação mediada por prostaglandina e a eliminação de sal. Exacerbam a retenção de sal e água em pacientes com insuficiência cardíaca (Cap. 22), em parte pelo mesmo mecanismo direto.⁴

FÁRMACOS QUE ATUAM SOBRE O RIM

DIURÉTICOS

Os diuréticos aumentam a eliminação de Na^+ e água. Diminuem a reabsorção de Na^+ e (geralmente) de Cl^- do filtrado, sendo o aumento da perda de água secundário ao aumento da eliminação de NaCl (natriurese). Isso pode ser obtido por:

- ação direta sobre as células do néfron
- indiretamente, por modificação do conteúdo do filtrado.

Dado que uma proporção muito grande do sal (NaCl) e da água que entra no túbulo via glomérulo é reabsorvida (Tabela 28.1), uma pequena diminuição de reabsorção pode

⁴Ademais, os AINEs tornam menos eficazes muitos dos diuréticos usados no tratamento de insuficiência cardíaca, por competirem com eles pelo mecanismo de transporte de ânions orgânicos (OAT, do inglês, *organic anion transport*) mencionado anteriormente; os diuréticos de alça e os tiazídicos atuam a partir da luz, inibindo os mecanismos de trocas – ver adiante neste capítulo –, de modo que o bloqueio de sua secreção para a luz reduz sua eficácia por redução de sua concentração em seus sítios de ação.

causar acentuado aumento da eliminação de Na^+ . A Figura 28.4 mostra um diagrama resumido dos mecanismos e locais de ação de vários diuréticos; informações mais detalhadas sobre as diferentes classes de fármacos constam na Figura 28.5.

A maioria dos diuréticos com ação direta sobre as células do néfron atuam a partir do interior da luz tubular e chegam a seus locais de ação pelo fato de serem secretados para o túbulo proximal (com exceção da **espironolactona**).

DIURÉTICOS QUE ATUAM DIRETAMENTE SOBRE AS CÉLULAS DO NÉFRON

Os principais diuréticos terapeuticamente úteis atuam sobre:

- o ramo ascendente da alça de Henle
- o início do túbulo distal
- os túbulos e ductos coletores.

Uma revisão mais detalhada de ações e usos clínicos dos diuréticos pode ser vista em Greger *et al.* (2005).

Diuréticos de alça

Os diuréticos de alça (Fig. 28.5B) são os mais potentes (a Fig. 28.6 faz a comparação com um tiazídico), capazes de causar a eliminação de 15%-25% do Na^+ filtrado. Sua ação costuma ser descrita – numa frase que evoca um quadro um tanto desconfortável – como causadora de “fluxo urinário torrencial”. O principal exemplo é a **furosemida**; a **bumetanida** é um agente alternativo. Esses fármacos atuam sobre o ramo ascendente espesso, inibindo o transportador $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ na membrana luminal, combinando-se com seu sítio de ligação para Cl^- .

Também não se compreendem inteiramente as ações vasculares dos diuréticos de alça. A administração intravenosa de furosemida a pacientes com edema pulmonar causado por insuficiência cardíaca aguda (Cap. 22) provoca um efeito vasodilatador terapeuticamente útil antes do início do efeito diurético. Possíveis mecanismos invocados incluem diminuição da responsividade vascular a vasoconstritores como a angiotensina II e a norepinefrina; aumento da formação de prostaglandinas vasodilatadoras (ver anteriormente); diminuição da produção do hormônio natriurético endógeno semelhante à ouabaina (inibidor da Na^+/K^+ -ATPase; Cap. 21), que tem propriedades vasoconstritoras; e efeitos de abertura de canais de potássio em artérias de resistência (Greger *et al.*, 2005).

Os diuréticos de alça aumentam a oferta de Na^+ ao néfron distal, causando perda de H^+ e K^+ . Dado que ocorre perda urinária de Cl^- , mas não de HCO_3^- , a concentração plasmática de HCO_3^- aumenta quando o volume plasmático é reduzido – uma forma de alcalose metabólica, portanto, denominada “alcalose de contração”.

Os diuréticos de alça aumentam a eliminação de Ca^{2+} e Mg^{2+} e diminuem a eliminação de ácido úrico.

Aspectos farmacocinéticos

Os diuréticos de alça são absorvidos do trato gastrointestinal e geralmente são administrados por via oral. Também podem ser dados por via intravenosa em situações de urgência (p. ex., edema agudo de pulmão) ou quando a absorção intestinal estiver comprometida, por exemplo, em decorrência de redução da perfusão intestinal em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva crônica, que podem se tornar resistentes à ação de diuréticos administrados por via oral. Administrados por via oral atuam em 1 hora; por via intravenosa, produzem efeito máximo em 30 minutos. Os diuréticos de alça ligam-se fortemente às proteínas plasmáticas e não passam diretamente ao filtrado glomerular. Chegam ao seu sítio de ação – a membrana luminal das células do ramo ascendente espesso – por serem secretados no túbulo con-

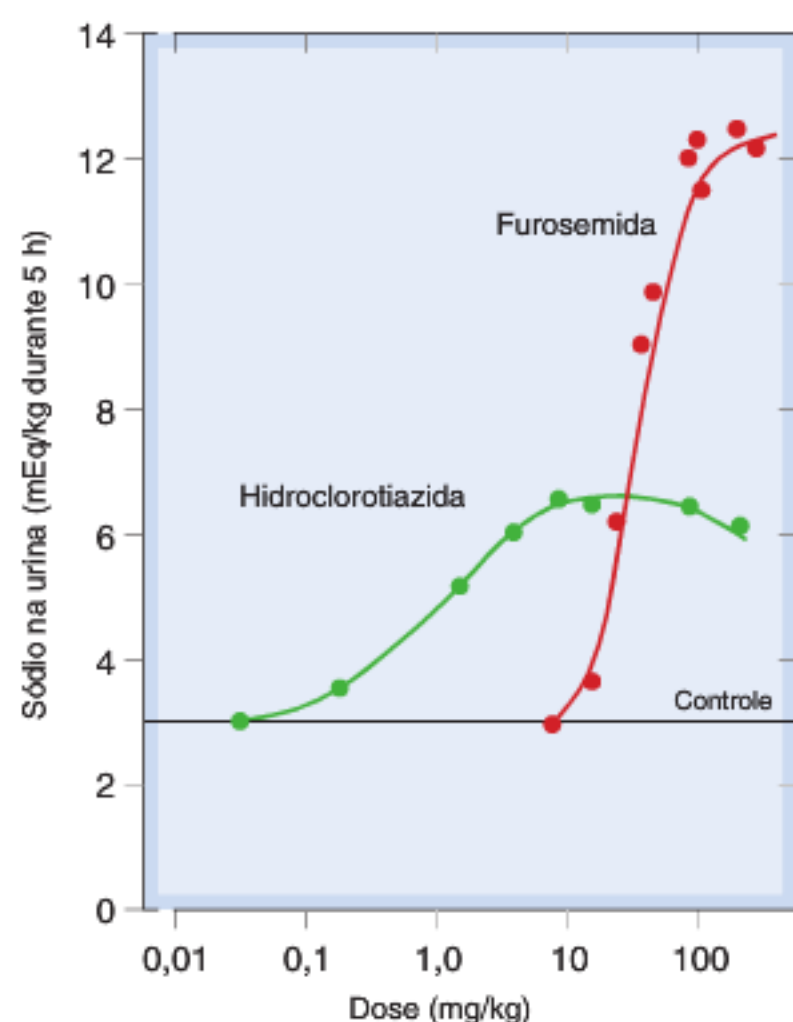


Fig. 28.6 Curvas dose-resposta para furosemida e hidroclorotiazida, mostrando diferenças de potência e “teto” do efeito máximo. Observe que estas doses não são usadas clinicamente. (Adaptado de Timmema R J et al., 1964 Curr Ther Res 6:88.)

torcido proximal pelo mecanismo de transporte de ácidos orgânicos; a fração assim secretada é eliminada na urina.

Na síndrome nefrótica⁵ os diuréticos de alça ligam-se à albumina no fluido tubular e, conseqüentemente, não ficam disponíveis para atuar sobre o transportador $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ — outra causa de resistência a diuréticos. A variação molecular do transportador $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ também pode ser importante em alguns casos de resistência a diuréticos (Shankar & Brater, 2003).

A fração não eliminada na urina é metabolizada, principalmente no fígado — a **bumetanida** pelas vias do citocromo P450, e a **furosemida** por glicuronidação. As meias-vidas plasmáticas destes dois fármacos são de cerca de 90 minutos (mais longas na insuficiência renal), e a duração de ação de 3 a 6 horas. Os usos clínicos dos diuréticos de alça são dados no quadro clínico.

Efeitos adversos

São comuns os efeitos indesejáveis diretamente relacionados à ação renal dos diuréticos de alça.⁶ Perdas excessivas de Na^+ e água são comuns, especialmente em idosos, e causam hipovolemia e hipotensão. A perda de potássio, resultando em K^+ baixo no plasma (hipocalemia), e a alcalose metabólica

⁵Várias doenças que lesam os glomérulos renais comprometem sua capacidade de reter a albumina plasmática, causando perda maciça de albumina na urina e redução da concentração de albumina no plasma, o que, por sua vez, pode causar edema periférico. Essa constelação é denominada síndrome nefrótica.

⁶Tais efeitos indesejáveis são representados de forma extrema na síndrome de Bartter tipo 1, um raro distúrbio autossômico recessivo de gene único do transportador $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$, cujas características incluem poli-hidrânio — causado por poliúria fetal — e, no pós-natal, perda renal de sal, pressão arterial baixa, alcalose metabólica hipocalêmica e hipercaleiúria.

Usos clínicos dos diuréticos de alça (p. ex., furosemida)



- Os diuréticos de alça são usados (cautelosamente), juntamente com restrição de sal na dieta e muitas vezes com outras classes de diuréticos, no tratamento de sobrecarga de sal e água associada a:
 - edema agudo de pulmão
 - insuficiência cardíaca crônica
 - cirrose hepática complicada por ascite
 - síndrome nefrótica
 - insuficiência renal
- Tratamento de hipertensão complicada por comprometimento renal (os tiazídicos são preferidos, caso a função renal estiver preservada).
- Tratamento de hipercalcemia após reposição do volume plasmático usando solução intravenosa de NaCl.

também são comuns. A hipocalemia aumenta os efeitos e a toxicidade de vários fármacos (p. ex., **digoxina**, e os antiarrítmicos tipo III, Cap. 21), de modo que esta é potencialmente uma fonte importante de interação medicamentosa (Cap. 56). Se necessário, a hipocalemia pode ser evitada ou tratada pelo uso concomitante de diuréticos poupadores de K^+ (ver adiante), algumas vezes com reposição suplementar de potássio. Hipomagnesemia costuma ser menos vista, mas também pode ser clinicamente importante; a hiperuricemia é comum, podendo precipitar gota aguda (Cap. 26). A diurese excessiva leva a redução da perfusão renal e comprometimento pré-renal (um sinal precoce é a elevação da concentração de ureia no soro).

Não são frequentes os efeitos indesejáveis não relacionados às ações renais dos fármacos. A perda de audição relacionada à dose (composta pelo uso concomitante de outros fármacos ototóxicos, como os antimicrobianos aminoglicosídeos) pode resultar do transporte prejudicado do íon pela na membrana basolateral da estria vascular na orelha interna. Ocorre somente em doses muito mais altas das que usualmente são necessárias para produzir diurese. Raramente ocorrem reações alérgicas idiossincráticas (p. ex., *rash*, depressão da medula óssea).

Diuréticos que atuam no túbulo distal

Os diuréticos que atuam sobre o túbulo distal incluem tiazídicos (p. ex., **bendroflumetiazida**, **hidroclorotiazida** e fármacos relacionados (p. ex., **clortalidona**, **indapamida** e **metolazona**; Fig. 28.5C).

Os tiazídicos são menos potentes que os diuréticos de alça, mas são preferidos para tratar hipertensão não complicada (Cap. 22). São mais tolerados que os diuréticos de alça e, em ensaios clínicos, demonstram reduzir os riscos de acidente vascular cerebral (AVC) e de infarto do miocárdio associados à hipertensão. No maior ensaio (ALLHAT 2002), a clortalidona teve um desempenho tão bom quanto o de anti-hipertensivos mais modernos (um inibidor da enzima conversora de angiotensina [ECA] e um antagonista do cálcio). Ligam-se ao sítio do Cl^- do sistema de cotransporte tubular distal de Na^+/Cl^- , inibindo sua ação e causando natriurese com perda de íons sódio e cloreto na urina. A contração do volume sanguíneo decorrente estimula a secreção de renina, levando à formação de angiotensina e à secreção de aldosterona (Cap. 22, Figs. 22.4 e 22.9). Este mecanismo homeostático limita o efeito dos diuréticos sobre a pressão arterial, resultando, *in vivo*, em uma relação dose-

resposta hipotensiva com apenas um gradiente leve durante posologia crônica.

Os efeitos dos tiazídicos sobre o balanço de Na^+ , K^+ , H^+ e Mg^{2+} são qualitativamente semelhantes aos dos diuréticos de alça, mas de menor magnitude. Em contraste com os diuréticos de alça, entretanto, os tiazídicos reduzem a eliminação de Ca^{2+} , o que pode ser vantajoso em pacientes mais idosos com risco de osteoporose. Isso poderia favorecer os tiazídicos em relação aos diuréticos de alça em termos de metabolismo ósseo durante uso por longo prazo em pacientes idosos (Schoofs *et al.*, 2003).

Embora os tiazídicos sejam diuréticos mais suaves que os diuréticos de alça quando usados isoladamente, a coadministração com diuréticos de alça tem efeito sinérgico, porque o diurético de alça oferece maior fração da carga filtrada de Na^+ ao local de ação do tiazídico no túbulo distal.

Os diuréticos tiazídicos têm ação vasodilatadora (Caps. 4 e 22). Quando usados no tratamento de hipertensão (Cap. 22), a queda inicial da pressão arterial decorre da diminuição do volume sanguíneo causada pela diurese, mas a vasodilatação contribui para a fase tardia.

Os diuréticos tiazídicos têm um efeito paradoxal no diabetes *insipidus*, no qual *reduzem* o volume de urina por interferência com a produção de líquido hipotônico no túbulo distal e, assim, reduzem a capacidade do rim de secretar urina hipotônica (*i. e.*, reduzem a depuração de água livre).

Aspectos farmacocinéticos

Os tiazídicos e fármacos relacionados são eficazes por via oral. Todos são eliminados na urina, principalmente por secreção tubular, e competem com o ácido úrico para o transportador de ânions orgânicos (OAT, Cap. 9). A **bendroflumetiazida** tem seu efeito máximo em cerca de 4-6 horas, e a duração é de 8-12 horas. A **clortalidona** tem duração de ação mais prolongada.

Os usos clínicos dos diuréticos tiazídicos são mencionados no quadro clínico.

Efeitos adversos

Ao lado do aumento na *frequência urinária*, o efeito indesejável mais comum (não obviamente relacionado às ações renais principais dos tiazídicos) é *disfunção erétil*. Esta constatação adveio da análise de razões dadas pelos pacientes para suspenderem o tratamento cego no ensaio com hipertensão leve do Medical Research Council, no qual (para surpresa dos investigadores) a disfunção erétil foi substancialmente mais comum do que em homens alocados para os antagonistas de receptores β_2 -adrenérgicos ou para o placebo. A disfunção erétil associada aos tiazídicos é reversível; é menos comum com doses baixas usadas na prática clínica, mas continua a ser um problema. A *perda de potássio* pode ser importante, assim como a perda de Mg^{2+} . A excreção do ácido úrico é reduzida, e pode ocorrer alcalose hipoclorêmica.

Presume-se que a *tolerância à glicose diminuída* (Cap. 30), devida à inibição da secreção de insulina, possa ser resultante

da ativação dos canais K_{ATP} nas células das ilhotas pancreáticas.⁷ O **diazóxido**, um tiazídico não diurético, também ativa os canais K_{ATP} , causando vasodilatação e comprometimento da secreção de insulina. Diz-se que a **indapamida** reduz a pressão sanguínea com menos distúrbios metabólicos do que os fármacos correlatos, possivelmente por ser comercializada em uma dose equivalente mais baixa.

Hiponatremia é potencialmente grave, especialmente nos idosos. Hipocalemia pode ser causa de interação medicamentosa adversa (ver anteriormente em Diuréticos de alça) e pode precipitar encefalopatia em pacientes com hepatopatia grave.

Reações idiossincráticas (*p. ex.*, *rashes*, discrasias sanguíneas, pancreatite e edema pulmonar agudo) são raras, mas podem ser graves.

Antagonistas da aldosterona

A **espironolactona** e a **eplerenona** (Weinberger, 2004) têm ação diurética muito limitada quando usadas isoladamente, porque a troca distal de Na^+/K^+ — local em que agem (Fig. 28.5D) — é responsável pela reabsorção de apenas 2% do Na^+ filtrado. Têm, contudo, acentuados efeitos anti-hipertensivos (Cap. 22), prolongam a sobrevida em pacientes selecionados com insuficiência cardíaca (Cap. 22) e podem impedir hipocalemia quando combinadas a diuréticos de alça ou tiazídicos. Competem com a aldosterona por seus receptores intracelulares (Cap. 32), assim inibindo a retenção de Na^+ e a secreção de K^+ em nível distal (Fig. 28.5D).

Aspectos farmacocinéticos

A espironolactona é bem absorvida no intestino. Sua meia-vida plasmática é de apenas 10 minutos, mas seu metabólito ativo, **canrenona**, tem meia-vida plasmática de 16 horas. A ação da espironolactona é amplamente atribuível à canrenona. Compativelmente com isso, seu início de ação é lento, levando vários dias para se desenvolver. A eplerenona tem meia-vida de eliminação mais curta que a canrenona e não tem metabólitos ativos. É administrada por via oral uma vez ao dia.

Efeitos adversos

Os antagonistas da aldosterona predispoem à hipercalemia, que é potencialmente fatal. Não podem ser prescritos suplementos de potássio, sendo necessário o monitoramento da creatinina e dos eletrólitos no plasma se esses fármacos forem usados para pacientes com comprometimento da função renal, especialmente se também forem prescritos outros fármacos que possam aumentar o potássio plasmático, tais como os *inibidores da ECA*, *antagonistas dos receptores da angiotensina* (sartanas) (Cap. 22) ou *antagonistas dos receptores β -adrenérgicos* (Cap. 14) — como costuma ocorrer para os pacientes com insuficiência cardíaca. É bem comum o desconforto gastrointestinal. As ações da espironolactona/canrenona sobre os receptores de progesterona e andrógenos em tecidos não renais podem resultar em ginecomastia, distúrbios menstruais e atrofia testicular. A eplerenona tem afinidade mais baixa por esses receptores, e são menos comuns os efeitos estrogênicos colaterais com as doses autorizadas para esse fármaco.

Os usos clínicos dos diuréticos poupadores de potássio são descritos no quadro clínico.

Triantereno e amilorida

Assim como os antagonistas da aldosterona, o **triantereno** e a **amilorida** têm eficácia apenas limitada como diuréticos, porque também atuam no néfron distal, onde ocorre apenas

Usos clínicos dos diuréticos tiazídicos (*p. ex.*, bendroflumetiazida)



- Hipertensão.
- Insuficiência cardíaca leve (em geral preferem-se diuréticos de alça).
- Edema resistente grave (**metolazona**, em especial é usada juntamente com diuréticos de alça).
- Para prevenir formação recorrente de cálculos na *hipercalcúria idiopática*.
- Diabetes insipidus *nefrogênico*.

⁷O grupo de fármacos sulfonilureias, quimicamente relacionadas aos tiazídicos, utilizadas para o tratamento do diabetes *mellitus* (Cap. 30) atua de maneira oposta, fechando dos canais de K_{ATP} e assim aumentando a secreção de insulina.

Usos clínicos dos diuréticos poupadores de potássio (p. ex., amilorida, espironolactona)



- Juntamente com diuréticos perdedores de K^+ (i.e., de alça ou tiazídicos) de modo a prevenir perda de K^+ , em casos nos quais a hipocalcemia seja especialmente perigosa (p. ex., pacientes que necessitem de **digoxina** ou **amiodarona** Cap. 21).
- **Espironolactona** ou **esplerenona** usadas em:
 - *insuficiência cardíaca*, para aumentar a sobrevida (Cap. 21)
 - *hiperaldosteronismo primário*, (síndrome de Conn)
 - *hipertensão essencial resistente* (especialmente hipertensão com renina baixa)
 - *hiperaldosteronismo secundário* causado por cirrose hepática complicada por ascite.

pequena fração de reabsorção de Na^+ . Atuam sobre os túbulos coletores e ductos coletores, inibindo a reabsorção de Na^+ por bloqueio dos canais de sódio luminiais (Cap. 4) e diminuição da eliminação de K^+ (Fig. 28.5D).

Podem ser administrados juntamente com diuréticos de alça ou tiazídicos, com a finalidade de manter o balanço de potássio.

Aspectos farmacocinéticos

O triantereno é bem absorvido no trato gastrointestinal. Seu início de ação é em 2 horas, e sua duração de ação, de 12-16 horas. É metabolizado, em parte, no fígado, e em parte eliminado inalterado na urina. A amilorida é menos bem absorvida e tem início de ação mais lento, com um pico em 6 horas e uma duração de cerca de 24 horas. A maior parte do fármaco é eliminada inalterada na urina.

Efeitos adversos

O principal efeito indesejável, a hipercalemia, está relacionado à ação farmacológica desses fármacos e pode ser perigoso, especialmente nos pacientes com comprometimento renal ou que estejam recebendo outros fármacos que possam aumentar o K^+ plasmático (ver anteriormente). Foram relatados distúrbios gastrointestinais, mas não são frequentes. O triantereno foi identificado em cálculos renais, mas seu papel etiológico é incerto. São incomuns as reações idiossincráticas, como os *rashes* cutâneos.

Inibidores da anidrase carbônica

Os inibidores da anidrase carbônica (Fig. 28.5A) — por exemplo, **acetazolamida** — aumentam a eliminação de bicarbonato acompanhado de Na^+ , K^+ e água, resultando em aumento do fluxo de urina alcalina e acidose metabólica. Esses agentes, embora já não usados como diuréticos, ainda são aplicados no tratamento de glaucoma para reduzir a formação de humor aquoso (Cap. 13) e também em alguns tipos de epilepsia infantil (Cap. 44).

A perda urinária de bicarbonato causa depleção do bicarbonato extracelular, e o efeito diurético dos inibidores da anidrase carbônica, consequentemente, é autolimitado.

DIURÉTICOS QUE ATUAM INDIRETAMENTE POR MODIFICAÇÃO DO CONTEÚDO DO FILTRADO

Diuréticos osmóticos

Os diuréticos osmóticos são substâncias farmacologicamente inertes (p. ex., **manitol**) filtradas no glomérulo, mas não re-

bsorvidas pelo néfron (Fig. 28.4).⁸ Para causar diurese, precisam constituir uma fração apreciável da osmolaridade do fluido tubular. Dentro do néfron, seu principal efeito é exercido sobre aquelas partes do néfron que são livremente permeáveis à água: o túbulo proximal, o ramo descendente da alça e (na presença de HAD; ver anteriormente) os túbulos coletores. A reabsorção passiva de água é reduzida pela presença de soluto não reabsorvível dentro do túbulo; consequentemente, um volume maior de líquido continua no túbulo proximal. Isso tem o efeito secundário de reduzir a reabsorção de Na^+ .

Portanto, o principal efeito dos diuréticos osmóticos é aumentar a quantidade de água eliminada, com menor aumento da eliminação de Na^+ . Eles são às vezes usados na insuficiência renal aguda, que pode ocorrer em decorrência de hemorragia, trauma ou infecções sistêmicas. A taxa de filtração glomerular se reduz, e a absorção de $NaCl$ e água no túbulo proximal se torna quase completa, de modo que partes mais distais do néfron virtualmente “secam” e cessa o fluxo urinário. As proteínas são depositadas nos túbulos e podem impedir o fluxo de líquido. Os diuréticos osmóticos (p. ex., **manitol** administrado por via intravenosa em uma dose de 12-15 g) podem limitar esses efeitos, pelo menos se dados nos primeiros estágios, embora aumentem o volume intravascular e tragam o risco de insuficiência do ventrículo esquerdo.

Também são utilizados como tratamento de emergência para aumento súbito da pressão intracraniana ou intraocular. Esse tratamento não se relaciona com o rim, em absoluto, porém se baseia no aumento da osmolaridade plasmática por solutos que não penetram no cérebro ou nos olhos, o que resulta no efluxo de água desses compartimentos.

Os efeitos adversos incluem expansão transitória do volume do líquido extracelular (com risco de causar insuficiência do ventrículo esquerdo) e hiponatremia. Podem ocorrer cefaleia, náuseas e vômitos.

FÁRMACOS QUE ALTERAM O pH DA URINA

É possível, pelo uso de agentes farmacológicos, produzir valores de pH urinário que variem de aproximadamente 5 a 8,5.

Os inibidores da anidrase carbônica aumentam o pH da urina por bloqueio da reabsorção de bicarbonato (ver anteriormente). O **citrato** (administrado por via oral na forma de mistura de sais de sódio e de potássio) é metabolizado no ciclo de Krebs com geração de bicarbonato, que é eliminado, alcalinizando a urina. Isso pode ter alguns efeitos antibacterianos, bem como de melhora de disúria (sintoma comum de infecção urinária, consistindo em sensação de ardência ao urinar). Adicionalmente, parte do citrato é eliminada na urina como tal e inibe a formação de cálculos urinários. A alcalinização é importante para impedir a cristalização, na urina, de certos fármacos que são ácidos fracos com solubilidade aquosa limitada, como as *sulfonamidas* (Cap. 50); diminui também a formação de cálculos de ácido úrico e de cálculos de cistina, favorecendo a forma aniônica carregada, que é mais hidrossolúvel (Cap. 8).

A alcalinização da urina aumenta a eliminação de fármacos que são ácidos fracos (p. ex., salicilatos e alguns barbitúricos). O bicarbonato de sódio é eventualmente usado para o tratamento da superdosagem de salicilatos (Cap. 9).

O pH da urina pode ser reduzido com **cloreto de amônio**, mas este é raramente, ou mesmo nunca, usado clinicamente hoje em dia, exceto em um teste especializado para discriminar entre os diferentes tipos de acidose tubular renal.

⁸Na hiperglicemia a glicose atua como diurético osmótico, uma vez que o nível de glicose no sangue excede o limiar renal de reabsorção (em geral, aproximadamente 12 mmol/l), sendo responsável pelo sintoma cardinal de poliúria no diabetes mellitus; ver Capítulo 30.

Diuréticos



- Elimina-se normalmente, menos de 1% do Na^+ .
- Os diuréticos aumentam a eliminação de sal (NaCl ou NaHCO_3) e água.
- Os diuréticos de alça, os tiazídicos e os diuréticos poupadores de K^+ são os principais fármacos terapêuticos.
- Os diuréticos de alça (p. ex., **furosemida**) causam abundante produção de urina. Inibem o cotransportador $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ no ramo ascendente espesso da alça de Henle. São usados no tratamento da insuficiência cardíaca e outras doenças complicadas por retenção de sal e água. Hipovolemia e hipocalemia são importantes efeitos indesejáveis.
- Os tiazídicos (p. ex., **bendroflumetiazida**) são menos potentes que os diuréticos de alça. Inibem o cotransportador Na^+/Cl^- no túbulo contorcido distal. São usados no tratamento da hipertensão. Um efeito adverso importante é disfunção erétil. Podem ocorrer hipocalemia e outros efeitos metabólicos.
- Os diuréticos poupadores de potássio:
 - atuam no néfron distal e túbulos coletores; são diuréticos muito fracos, mas eficazes em algumas formas de hipertensão e insuficiência cardíaca, e podem impedir a hipocalemia causada por diuréticos de alça e tiazídicos.
 - a **espironolactona** e a **eplerenona** competem com a aldosterona por seu receptor
 - a **amilorida** e o **triantereno** atuam bloqueando os canais de sódio controlados pelo mediador proteico a aldosterona.

FÁRMACOS QUE ALTERAM A ELIMINAÇÃO DE MOLÉCULAS ORGÂNICAS

O metabolismo e a eliminação de ácido úrico são relevantes no tratamento e prevenção de gota (Cap. 26); apenas alguns aspectos de sua eliminação são aqui considerados.

O ácido úrico é derivado do catabolismo das purinas e está presente, no plasma, principalmente na forma de urato ionizado. No homem, passa livremente para o filtrado glomerular, e a maior parte é então reabsorvida no túbulo proximal enquanto uma pequena quantidade é secretada para o túbulo pelo mecanismo de secreção de ânions. O resultado final é a eliminação de aproximadamente 8%-12% do urato filtrado. O mecanismo secretor, em geral, é inibido por baixas dosagens de fármacos que afetam o transporte de ácido úrico (ver adiante), enquanto são necessárias doses mais altas para bloquear a reabsorção. Tais fármacos, portanto, tendem a causar retenção de ácido úrico em doses baixas, enquanto promovem sua eliminação em dosagens mais altas. A concentração normal de uratos no plasma é de aproximadamente 0,24 mmol/l. Em alguns indivíduos, a concentração plasmática é alta, predispondo à gota. Neste distúrbio, cristais de uratos depositam-se nas articulações e partes moles,⁹

⁹A distribuição é determinada pela temperatura corporal regional; os cristais se precipitam, ou seja, deixam de estar em solução em extremidades frias, como as articulações do hálux – o local clássico para a gota aguda – e o pavilhão auditivo, local comum para os tofos da gota.

resultando em artrite aguda e, se não tratada, em depósitos minerais crônicos – “tofos” – característicos desta afecção. Os fármacos que aumentam a eliminação de uratos (*agentes uricosúricos*, como a **probenecida** e a **sulfimpirazona**) podem ser úteis em tais pacientes, embora tenham sido amplamente suplantados pelo **alopurinol**, que inibe a síntese de uratos (Cap. 26).

A probenecida inibe a reabsorção de uratos no túbulo proximal e aumenta sua excreção. Esse fármaco apresenta efeito oposto sobre a penicilina, isto é, inibe a secreção desta última nos túbulos e eleva sua concentração plasmática. Quando administrada por via oral, a probenecida é bem absorvida no trato gastrointestinal; suas concentrações plasmáticas máximas são atingidas em aproximadamente 3 horas. Cerca de 90% do fármaco liga-se à albumina plasmática. A fração livre passa para o filtrado glomerular, porém uma quantidade adicional é ativamente secretada no túbulo proximal, de onde pode sair em difusão retrógrada em função de sua alta lipossolubilidade (ver também o Cap. 9). A sulfimpirazona age de maneira semelhante.

O principal efeito dos fármacos uricosúricos consiste no bloqueio da reabsorção de uratos e redução da sua concentração plasmática. Tanto a probenecida como a sulfimpirazona inibem a secreção e a reabsorção de uratos e, quando administradas em doses subterapêuticas, podem de fato aumentar as concentrações plasmáticas de uratos.

A **aspirina** (e outros salicilatos, como a **sulfassalazina**), também inibe a secreção de uratos em doses analgésicas normais, aumentando sua concentração sanguínea, o que pode exacerbar a artrite gotosa (Cap. 26). (Porém, os salicilatos passam a ser uricosúricos nos níveis de dosagem muito altos que eram usados antigamente no tratamento da artrite reumatoide.)

A probenecida, como especificado anteriormente, inibe a eliminação de penicilina e em uma época foi usada para aumentar a ação da penicilina (p. ex., em dose única no tratamento da gonorreia). No Reino Unido, a probenecida atualmente está registrada para uso em prevenção da nefrotoxicidade causada pelo **cidofovir** (Cap. 51), um fármaco antiviral usado no tratamento da retinite por citomegalovírus naqueles pacientes com AIDS para os quais outros fármacos antivirais não são convenientes. O cidofovir é administrado em associação com a probenecida somada com hidratação intravenosa, de modo a prevenir sua concentração na luz tubular, sem a qual causa toxicidade tubular.

FÁRMACOS USADOS NA INSUFICIÊNCIA RENAL

Muitas doenças congênitas e adquiridas causam danos aos rins, levando ao desfecho comum de insuficiência renal crônica ou aguda, que é tratada com diferentes formas de diálise ou filtração artificial, ou transplante renal. Se possível, a causa subjacente deve ser tratada. A hipertensão é tanto causa como consequência do comprometimento renal, portanto seu tratamento com fármacos anti-hipertensivos (Cap. 22) é extremamente importante no contexto da doença renal. Os *inibidores de ECA* e os *antagonistas da angiotensina II* possuem um efeito protetor renal em algumas situações – além e acima do seu efeito anti-hipertensivo. O tratamento agressivo da dislipidemia (Cap. 23) também é de grande importância. A **epoetina** (Cap. 24) é usada para o tratamento da anemia associada à insuficiência renal crônica. As preparações de vitamina D (**calcitriol** ou **alfacalcidol**), usadas no tratamento da osteodistrofia da insuficiência renal crônica, são tratadas no Capítulo 35. Os fármacos antibacterianos são cruciais no tratamento das infecções dos rins e do trato urinário, e são estudados no Capítulo 50.

A insuficiência renal geralmente provoca *hiperfosfatemia* e *hipercalemia*, as quais podem requerer tratamento farmacológico.

HIPERFOSFATEMIA

O metabolismo do fosfato está estreitamente ligado ao do cálcio e é discutido no Capítulo 35. Nas concentrações comumente encontradas na insuficiência renal crônica, o fosfato causa diferenciação de células da musculatura lisa vascular em células osteoblasto-símbles, capazes de manter a mineralização.

A hiperfosfatemia (concentração plasmática de fosfato > 1,45 mmol/l) é comum na insuficiência renal e pode causar precipitação de fosfato de cálcio nos tecidos. Grandes depósitos de fosfato de cálcio em torno das articulações limitam a mobilidade, mas por outro lado, surpreendentemente, causam poucos sintomas. A calcificação conjuntival pode causar conjuntivite ("olho vermelho urêmico"). A calcificação da valva aórtica pode causar estenose. A calcificação metastática abrupta em tecidos subcutâneos e em pequenos vasos pode resultar em extensas áreas de necrose de partes moles (*calcifilaxia aguda*). A hiperfosfatemia é o principal desencadeante para manifestação de hiperparatireoidismo no início da insuficiência renal crônica e leva a osteodistrofia renal.

Estes efeitos da hiperfosfatemia têm levado ao uso generalizado de preparações ligantes de fosfato na insuficiência renal. O antiácido **hidróxido de alumínio** (Cap. 29) liga-se ao fosfato no trato gastrointestinal, reduzindo sua absorção, mas pode aumentar o alumínio no plasma em pacientes submetidos a diálise.¹⁰ Os agentes ligantes de fosfato à base de cálcio (p. ex., carbonato de cálcio) são amplamente usados. Estão contraindicados na hipercalcemia ou na hipercalcúria, mas, até recentemente, acreditava-se que fossem em geral seguros. No entanto, os sais de cálcio podem predispor a calcificação tecidual (inclusive das paredes arteriais), e os ligantes de fosfato contendo cálcio podem realmente contribuir para as taxas de morte muito altas por doença cardiovascular em pacientes submetidos a diálise (Goldsmith *et al.*, 2004).

Uma resina trocadora de ânions, o **sevelâmer**, reduz o fosfato plasmático e apresenta menos possibilidade de causar calcificação arterial do que o carbonato de cálcio (Asmus *et al.*, 2005). O sevelâmer não é absorvido e tem o efeito adicional de reduzir o colesterol de lipoproteínas de baixa densidade. É administrado em doses de gramas por via oral três vezes ao dia com as refeições. Seus efeitos adversos são perturbações gastrointestinais e está contraindicado em obstrução intestinal.

HIPERCALEMIA

A hipercalcemia profunda coloca a vida em risco. Em geral é causada por insuficiência renal, especialmente se houver hipoadosteronismo concomitante (p. ex., na doença de Addison; Cap. 32) e por diuréticos poupadores de potássio

(ver anteriormente), ou fármacos que interfiram com a secreção de renina (p. ex., antagonistas de receptores β -adrenérgicos; Cap. 14) ou com a formação ou a ação da angiotensina II (i. e., inibidores de ECA e antagonistas dos receptores de angiotensina; Cap. 22).

O tratamento imediato está indicado caso a concentração plasmática de K^+ exceda 6,5 mmol/l. A toxicidade cardíaca é neutralizada pela administração de gluconato de cálcio intravenoso (Tabela 21.1) e por medidas que desloquem o K^+ para o compartimento intracelular, por exemplo, glicose mais insulina (Cap. 30, quadro clínico). O **salbutamol** administrado intravenosamente ou por inalação também causa captação celular de K^+ e é usado para essa indicação (p. ex., Murdoch *et al.*, 1991); atua de maneira sinérgica com a insulina. O bicarbonato de sódio intravenoso também costuma ser recomendado e movimenta potássio para dentro das células. A remoção do potássio em excesso do organismo pode ser obtida por resinas trocadoras de cátions como o **poliestireno sulfonato de sódio** ou de cálcio administrado por via oral (em combinação com **sorbitol** para prevenir constipação) ou como enema. Em geral, a diálise faz-se necessária.

FÁRMACOS USADOS EM DISTÚRBIOS DO TRATO URINÁRIO

A enurese (incontinência urinária noturna) é normal em crianças bem pequenas e persiste em cerca de 5% das crianças com 10 anos de idade. Distúrbios da micção também são extremamente comuns em adultos de ambos os sexos e se tornam cada vez mais frequentes com o avançar da idade. Problemas estruturais associados (p. ex., hipertrofia de próstata, prolapso uterino) podem justificar intervenção cirúrgica, e a infecção urinária — curável com antimicrobianos — pode ser subestimada. No entanto, muitos casos de incontinência (socialmente devastadora) são funcionais e devem, a princípio, ser tratáveis por fármacos que atuem sobre a musculatura lisa do trato urinário ou sobre os nervos que a controlam. O tratamento atualmente disponível, contudo, é desapontador, talvez porque não seja fácil impedir a incontinência sem causar retenção urinária.

A enurese noturna em crianças com 10 anos de idade ou mais pode justificar o emprego de **desmopressina** (um análogo do hormônio antidiurético, administrado por via oral ou *spray* nasal; Cap. 32) combinada com restrição da ingestão de líquidos, além de medidas práticas como um alarme de enurese. Os antidepressivos tricíclicos, como a **amitriptilina** (Cap. 46), algumas vezes são usados por até 3 meses, mas podem ocorrer efeitos adversos, inclusive distúrbios do comportamento, e a recidiva é comum depois de suspenso o tratamento.

Os sintomas de hiperplasia benigna da próstata podem ser melhorados com antagonistas dos receptores α_1 -adrenérgicos, por exemplo, a **doxazosina** ou a **tansulosina** (Cap. 14) ou por um inibidor da síntese de andrógenos, como a **finasterida** (Cap. 34).

A incontinência em adultos causada por instabilidade neurogênica do músculo detrusor é tratada com exercícios do assoalho pélvico juntamente com antagonistas de receptores muscarínicos (Cap. 13), como **oxibutinina**, **tolterodina**, **propiverina** ou **tróspio**, mas a dose é limitada pelos efeitos adversos.

¹⁰Antes de Kerr identificar a causa em Newcastle, o uso de alúmen (sulfato duplo de alumínio e potássio) para purificar o suprimento municipal de água causou uma terrível condição neurodegenerativa, intratável, denominada "demência da diálise", e também uma forma de doença óssea refratária e particularmente dolorosa.

REFERÊNCIAS E LEITURA ADICIONAL

Aspectos fisiológicos

- Agre, P., 2004. Aquaporin water channels (Nobel lecture). *Angewandte Chemie – International Edition* 43, 4278–4290.
- Gamba, G., 2005. Molecular physiology and pathophysiology of electroneutral cation–chloride cotransporters. *Physiol. Rev.* 85, 423–493. (Revisão abrangente da biologia molecular, das relações estrutura–função e dos papéis fisiológicos e fisiopatológicos de cada cotransportador)
- Greger, R., 2000. Physiology of sodium transport. *Am. J. Med. Sci.* 319, 51–62. (Artigo excepcional. Trata não apenas do transporte do Na^+ , mas também, de modo breve, do transporte de K^+ , H^+ , Cl^- , HCO_3^- , Ca^{2+} , Mg^{2+} e de algumas substâncias orgânicas em cada uma das partes principais do néfron. Discute os fatores reguladores, os aspectos fisiopatológicos e os princípios farmacológicos)
- Lee, W., Kim, R.B., 2003. Transporters and renal drug elimination. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 44, 137–166. (Revisão)
- Sullivan, L.P., Grantham, J.J., 1982. The physiology of the kidney, second ed. Lea & Febiger, Philadelphia.

Fármacos e aspectos terapêuticos

Diuréticos

- Greger, R., Lang, F., Sebekova, K., Heidland, A., 2005. Action and clinical use of diuretics. In: Davison, A.M., Cameron, J.S., Grunfeld, J.P., et al. (Eds.), *Oxford textbook of clinical nephrology*, third ed. Oxford University Press, Oxford, pp. 2619–2648. (Registro profundo e sucinto dos mecanismos celulares; forte ênfase quanto aos usos clínicos)
- Schoofs, M.W., van der Klift, M., Hofman, A., et al., 2003. Thiazide diuretics and the risk for hip fracture. *Ann. Intern. Med.* 139, 476–482. (Estudo Rotterdam: os diuréticos tiazídicos protegeram contra fraturas de quadril, mas a proteção desapareceu após seu uso ser interrompido)
- Shankar, S.S., Brater, D.C., 2003. Loop diuretics: from the Na–K–2Cl transporter to clinical use. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 284, F11–F21. (Revisa a farmacocinética e a farmacodinâmica dos diuréticos de alça em pacientes saudáveis e naqueles com distúrbios edematosos; os autores levantam a hipótese de que a expressão ou a atividade alteradas do transportador $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ são provavelmente as responsáveis pela diminuição da responsividade aos diuréticos)
- Weinberger, M.H., 2004. Eplerenone—a new selective aldosterone receptor antagonist. *Drugs Today* 40, 481–485. (Revisão)
- $\text{Ca}^{2+}/\text{PO}_4^-$ (ver também o tópico Diuréticos, acima)**
- Asmus, H.G., Braun, J., Krause, R., et al., 2005. Two year comparison of sevelamer and calcium carbonate effects on cardiovascular calcification and bone density. *Nephrol. Dial. Transplant.* 20, 1653–1661. (Menor progressão da calcificação vascular com o sevelâmer)
- Cozzolino, M., Brancaccio, D., Gallieni, M., Slatopolsky, E., 2005. Pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease.

Kidney Int. 68, 429–436. (Revisa a hiperfosfatemia e a hipercalcemia como fatores de risco independentes para a incidência mais elevada de eventos cardiovasculares em pacientes com doença renal crônica: “... a hiperfosfatemia acelera a progressão do hiperparatireoidismo secundário com concomitante perda óssea, possivelmente ligada a uma precipitação vascular de fosfato de cálcio”)

- Goldsmith, D., Ritz, E., Covic, A., 2004. Vascular calcification: a stiff challenge for the nephrologist—does preventing bone disease cause arterial disease? *Kidney Int.* 66, 1315–1333. (Perigo potencial de usar sais de cálcio como ligantes de fosfato em pacientes com insuficiência renal crônica)

Anti-hipertensivos e proteção renal

- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, 2002. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 288, 2981–2997. (Ensaio de fôlego; ver também o editorial de Appel, L. J.: ‘The verdict from ALLHAT – thiazide diuretics are the preferred initial therapy for hypertension’ *JAMA* 288: 3039–3042)
- Nijenhuis, T., Vallon, V., van der Kemp, A.W., et al., 2005. Enhanced passive Ca^{2+} reabsorption and reduced Mg^{2+} channel abundance explains thiazide-induced hypocalciuria and hypomagnesemia. *J. Clin. Invest.* 115, 1651–1658. (Estudos com micropunções realizados em camundongos nocautes mostraram que o aumento do transporte passivo de Ca^{2+} no túbulo proximal, e não do transporte ativo de Ca^{2+} no túbulo contorcido distal, explica a hipocalciúria induzida pelos tiazídicos)

Distúrbios dos íons sódio e potássio

- Coca, S.G., Perazella, M.A., Buller, G.K., 2005. The cardiovascular implications of hypokalemia. *Am. J. Kidney Dis.* 45, 233–247. (A recente descoberta de que os antagonistas da aldosterona diminuem a lesão patológica do miocárdio e do endotélio tem dirigido a atenção para o seu mecanismo; essa revisão enfoca os benefícios relativos da modulação do balanço do potássio versus os efeitos não renais do bloqueio da aldosterona)
- Murdoch, I.A., Dos Anjos, R., Haycock, G.B., 1991. Treatment of hyperkalaemia with intravenous salbutamol. *Arch. Dis. Child* 66, 527–528. (Primeira descrição desse recurso em crianças)

Uso de fármacos em doenças renais

- Carmichael, D.J.S., 2005. Handling of drugs in kidney disease. In: Davison, A.M., Cameron, J.S., Grunfeld, J.P., et al. (Eds.), *Oxford textbook of clinical nephrology*, third ed. Oxford University Press, Oxford, pp. 2599–2618. (Princípios e prática do ajuste de doses em pacientes com insuficiência renal)

Trato gastrointestinal

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Além de sua função principal de digestão e absorção de alimentos, o trato gastrointestinal é um dos principais sistemas endócrinos do corpo e tem sua própria rede neuronal integradora, o sistema nervoso entérico (Cap. 12), que contém quase o mesmo número de neurônios que a medula espinal. Também é o local de muitas patologias comuns, variando desde uma simples dispepsia até complexas afecções autoimunes, como a doença de Crohn. Os medicamentos para tratar esses distúrbios gastrointestinais compreendem cerca de 8% de todas as prescrições. Neste capítulo, fazemos uma breve revisão do controle fisiológico da função gastrointestinal e depois discutimos as características farmacológicas dos agentes que afetam a secreção e motilidade gástricas e aqueles usados no tratamento da inflamação intestinal.

INERVAÇÃO E HORMÔNIOS DO TRATO GASTROINTESTINAL

Os vasos sanguíneos e as glândulas (exócrinas, endócrinas e parácrinas) que compreendem o trato gastrointestinal estão sob duplo controle: neuronal e hormonal.

CONTROLE NEURONAL

Há dois plexos intramurais principais no trato: o primeiro é o *plexo mioentérico* (*plexo de Auerbach*) entre a camada muscular mais externa, longitudinal, e a camada média, circular. O segundo é o *plexo submucoso* (*plexo de Meissner*) no lado luminal da camada muscular circular. Esses plexos são interconectados e suas células ganglionares recebem fibras parasimpáticas pré-ganglionares do vago, que são principalmente colinérgicas e excitatórias, embora algumas sejam inibitórias. As fibras simpáticas que chegam são, em sua maior parte, pós-ganglionares. Além de inervar vasos sanguíneos, músculo liso e algumas células glandulares diretamente, algumas fibras simpáticas podem terminar nesses plexos, onde inibem a secreção de acetilcolina (Cap. 12).

Os neurônios no interior dos plexos constituem o *sistema nervoso entérico* e secretam não somente acetilcolina e norepinefrina (noradrenalina), mas também 5-hidroxitriptamina, purinas, óxido nítrico e uma variedade de peptídeos farmacologicamente ativos (Caps. 12-14, 16, 19 e 20). O plexo entérico contém também neurônios sensitivos, que respondem a estímulos mecânicos e químicos.

CONTROLE HORMONAL

Os hormônios do trato gastrointestinal incluem secreções endócrinas e parácrinas. As secreções endócrinas (*i. e.*, substâncias liberadas na corrente sanguínea) são, principalmente, peptídeos sintetizados por células endócrinas na mucosa. Exemplos importantes incluem a *gastrina* e a *colecistoquinina*. As secreções parácrinas incluem muitos peptídeos reguladores liberados de células especiais encontradas em toda a

parede do trato. Esses hormônios atuam sobre células próximas e, no estômago, o mais importante desses é a *histamina*. Alguns desses fatores parácrinos também funcionam como neurotransmissores.

Fármacos administrados por via oral são absorvidos no trato gastrointestinal (Cap. 8). Outras funções do trato gastrointestinal que são importantes do ponto de vista de intervenção farmacológica são:

- secreção gástrica
- vômitos (êmetese) e náusea
- motilidade intestinal e eliminação das fezes
- formação e eliminação da bile.

SECREÇÃO GÁSTRICA

O estômago secreta cerca de 2,5 litros de suco gástrico por dia. Os principais componentes exócrinos são pró-enzimas, como a *pró-renina* e o *pepsinogênio*, elaborados pelas células principais ou *pépticas*, e o ácido clorídrico (HCl) e *fator intrínseco* (Cap. 25), secretados pelas células *parietais* ou *oxínticas*. A produção de ácido é importante para promoção da digestão proteolítica dos alimentos, absorção do ferro e eliminação de patógenos. As células secretoras de muco também são abundantes entre as células superficiais da mucosa gástrica. Os íons bicarbonato são secretados e ficam presos no muco, criando uma barreira protetora como um gel que mantém a superfície da mucosa em um pH de 6-7 em face de um ambiente muito mais ácido (pH 1-2) na luz. O álcool e a bile podem romper essa camada. A secreção de muco e bicarbonato é estimulada por prostaglandinas "citoprotetoras" produzidas localmente.

Considera-se que desequilíbrios desses mecanismos secretadores e protetores estejam envolvidos na patogênese da *úlcera péptica*, e de fato em outros tipos de comprometimento gástrico como a *doença do refluxo gastroesofágico* (DRGE)¹ e lesões causadas pelos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs).

REGULAÇÃO DA SECREÇÃO DE ÁCIDO PELAS CÉLULAS PARIETAIS

A regulação da secreção de ácido é importante na patogênese da úlcera péptica e constitui um alvo em particular para a ação de fármacos. A secreção das células parietais é uma solução isotônica de HCl (150 mmol/l) com pH abaixo de 1, sendo a concentração de íons hidrogênio mais que um milhão de vezes mais alta que a do plasma. O Cl⁻ é transportado ativamente para canalículos nas células que se comunicam com a luz das glândulas gástricas e, desse modo, com o próprio estômago. Essa secreção de Cl⁻ é acompanhada do K⁺, que é, então, trocado por H⁺ do interior da célula por uma K⁺-H⁺-ATPase (a "bomba de prótons", Fig. 29.1). A anidrase carbônica catalisa a combinação de dióxido de carbono e água para gerar ácido carbônico, que se dissocia gerando íons H⁺ e bicarbonato. Esse último é trocado através da membrana basal da célula parietal por Cl⁻. Os principais

¹Nos Estados Unidos, GERD (*gastro-esophageal reflux disease*) e, no Reino Unido, GORD (*gastro-oesophageal reflux disease*).

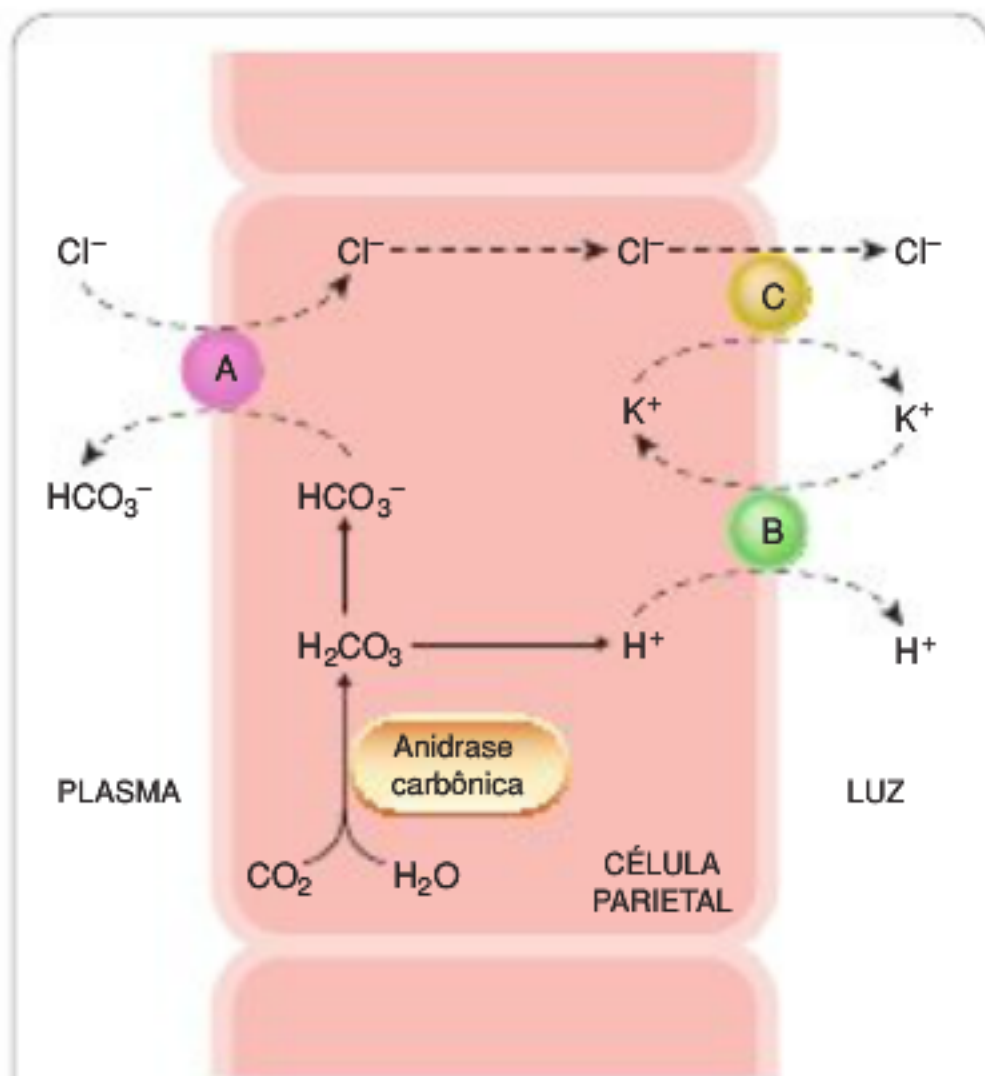


Fig. 29.1 Ilustração esquemática da secreção do ácido clorídrico pela célula parietal gástrica. A secreção envolve uma bomba de prótons (B), que é uma H^+/K^+ -ATPase, um carreador (C) de simporte para K^+ e Cl^- e um antiporte (A), que troca Cl^- e HCO_3^- . Um antiporte Na^+/H^+ adicional situado na interface com o plasma também pode ter participação (não mostrado).

mediadores que controlam direta ou indiretamente o ácido gerado pelas células parietais são:

- histamina (um hormônio local* estimulador)
- gastrina (um hormônio peptídico estimulador)
- acetilcolina (um neurotransmissor estimulador)
- prostaglandinas E_2 e I_2 (hormônios locais que inibem a secreção de ácido)
- somatostatina (um hormônio peptídico inibidor).

HISTAMINA

A histamina é discutida no Capítulo 26, e somente aqueles aspectos de sua farmacologia relevantes para a secreção gástrica serão tratados aqui. As células neuroendócrinas são abundantes no estômago, e o tipo dominante são as células ECS (enterocromafim-símiles; trata-se de células contendo histamina semelhantes aos mastócitos) que se localizam próximo às células parietais. Elas proporcionam uma liberação basal constante de histamina, que ainda é aumentada pela gastrina e a acetilcolina. A histamina atua de forma parácrina nos receptores H_1 das células parietais, aumentando o AMPc intracelular. Essas células respondem a concentrações de histamina que estejam abaixo do limiar necessário para ativação dos receptores H_2 vasculares.

GASTRINA

A gastrina é sintetizada pelas células G no antro gástrico e é secretada no sangue da porta (*i. e.*, atua de forma endócrina). Sua principal ação é a estimulação da secreção de ácido pelas células ECS através da sua ação nos receptores de gastrina/colecistoquinina (CCK_2), que aumentam o Ca^{2+} intracelular. Os receptores de gastrina também são encontrados em células parietais, mas sua significância no controle da secre-

*Nota da Revisão Científica: "Hormônio local" é precisamente a definição de *autacoide*.

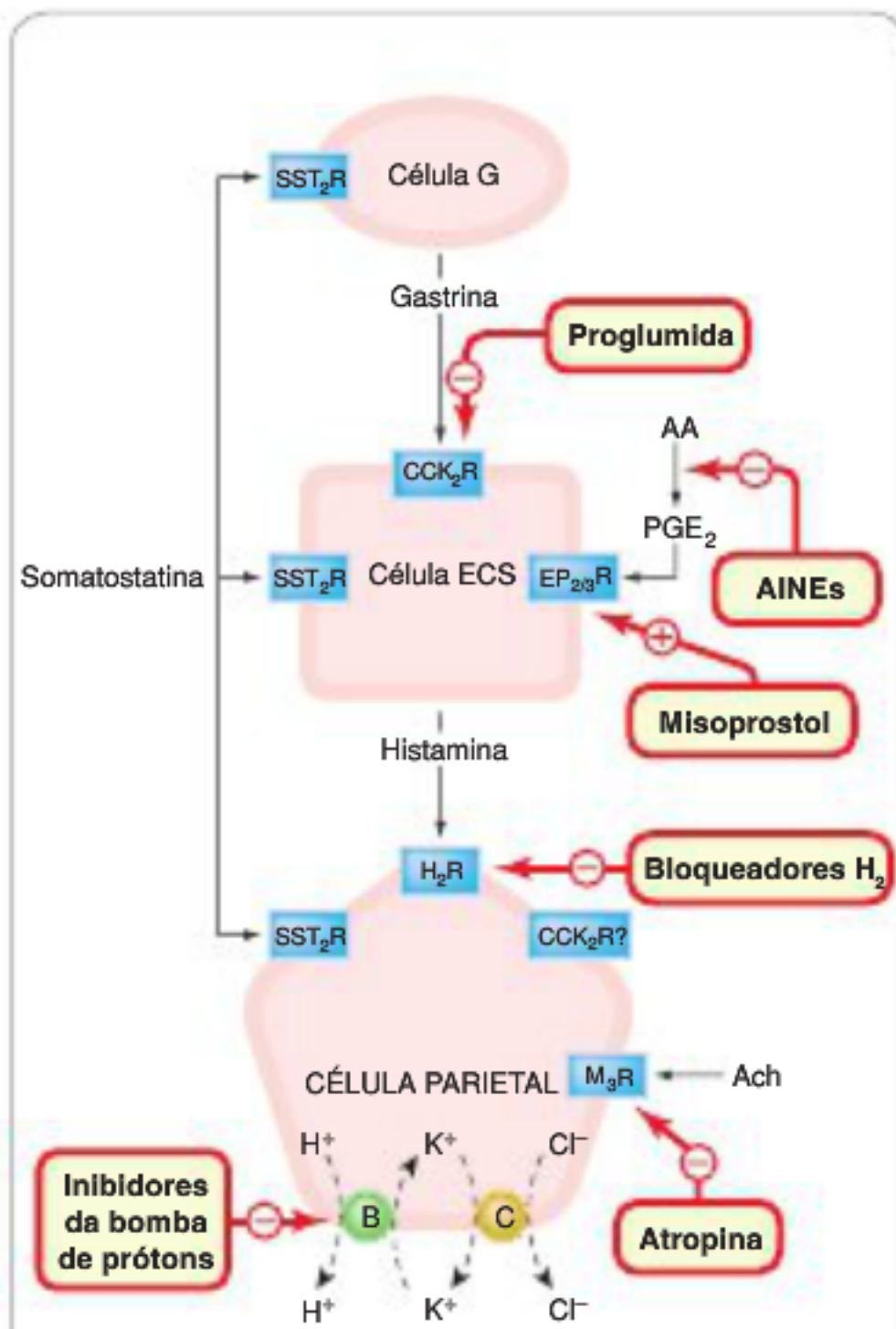


Fig. 29.2 Diagrama esquemático mostrando a regulação de uma célula parietal gástrica secretora de ácido, ilustrando o sítio de ação de fármacos que influenciam a secreção ácida. A etapa inicial do controle fisiológico da secreção é a liberação de gastrina pelas células G. A gastrina atua através do seu receptor CCK_2 presente nas células ECS evocando liberação de histamina, e pode também apresentar um efeito secundário direto sobre as próprias células parietais, embora esse fato não esteja esclarecido. A histamina atua sobre os receptores H_2 das células parietais elevando o AMPc, o qual ativa a secreção de ácido pela bomba de prótons. A estimulação vagal direta também provoca a secreção de ácido, e a acetilcolina liberada estimula diretamente os receptores M_3 nas células parietais. A somatostatina provavelmente exerce uma influência inibitória tônica sobre as células G, as células ECS e as células parietais, enquanto as prostaglandinas locais (ou terapeuticamente administradas) exercem efeitos inibitórios predominantemente sobre a função das células ECS. AA, ácido araquidônico; ACh, acetilcolina; AINEs, anti-inflamatórios não esteroidais; B, bomba de prótons (H^+-K^+ -ATPase); C, carreador simporte de K^+ e Cl^- ; CCK_2R , receptor de gastrina/colecistoquinina; ECS (enterocromafim-símile), célula enterocromafim secretora de histamina semelhante a mastócito; $EP_{2/3}R$, receptores 2 e 3 de prostaglandinas; H_2R , receptor H_2 da histamina; M_3R , receptor M_3 da acetilcolina; PGE_2 , prostaglandina E_2 ; SST_2R , receptor tipo 2 da somatostatina.

ção fisiológica é controverso. Os receptores CCK_2 são bloqueados pelo fármaco experimental **proglumida** (Fig. 29.2), que tem efeito inibitório modesto sobre a ação da gastrina.

A gastrina estimula também a síntese de histamina pelas células ECS e aumenta, indiretamente, a secreção de pepsinogênio, estimula o fluxo sanguíneo e aumenta a motilidade gástrica. A liberação desse hormônio é controlada por transmissores neuronais e mediadores veiculados pelo sangue,

bem como a química do conteúdo gástrico. Aminoácidos e pequenos peptídeos estimulam diretamente as células secretoras de gastrina, assim como o leite e soluções de sais de cálcio, o que explica por que é inadequado usar sais contendo sais de cálcio como antiácidos.

ACETILCOLINA

A acetilcolina (juntamente com uma bateria de outros neurotransmissores e peptídeos) é liberada de neurônios colinérgicos pós-ganglionares, estimula receptores M_3 muscarínicos específicos na superfície das células parietais (Cap. 13), elevando, em decorrência, o Ca^{2+} intracelular e estimulando a liberação de prótons. Também apresenta efeitos complexos em outros tipos celulares; através da inibição da liberação da somatostatina das células D, potencializa sua ação sobre a secreção de ácido pelas células parietais.

PROSTAGLANDINAS

A maioria das células do trato gastrointestinal produz prostaglandinas (PGs; Cap. 6), sendo as mais importantes a PGE_2 e a PGI_2 . As prostaglandinas exercem efeitos "citoprotetores" em muitos aspectos da função gástrica, incluindo aumento da secreção de bicarbonato (receptores $EP_{1/2}$), aumento da liberação de mucina protetora (receptores EP_4), redução da produção de ácido gástrico provavelmente por ação sobre os receptores $EP_{2/3}$ nas células ECS, e prevenindo a vasoconstrição (e, portanto, o dano à mucosa) que ocorre após estímulo agressivo. Essa ação provavelmente é mediada pelos receptores $EP_{2/4}$. O **misoprostol** (ver adiante) é uma prostaglandina sintética que provavelmente explora muitas dessas ações para manifestar seus efeitos terapêuticos.

SOMATOSTATINA

A somatostatina (SST) é liberada pelas células D em muitas regiões dentro do estômago. Mediante atuação no receptor 2 de somatostatina (SST_2), exerce efeitos inibitórios parácrinos sobre a liberação de gastrina pelas células G, sobre a liberação de histamina pelas células ECS, assim como diretamente sobre a produção de ácido pelas células parietais.

COORDENAÇÃO DOS FATORES QUE REGULAM A SECREÇÃO ÁCIDA

A regulação da célula parietal é complexa, e muitos hormônios locais provavelmente desempenham um papel no "ajuste fino" da resposta secretória. O modelo mais aceito atualmente é que o *eixo gastrina-ECS-célula parietal* é o mecanismo dominante para o controle da secreção de ácido. De acordo com essa ideia (Fig. 29.2), que é apoiada pela maioria dos estudos feitos em camundongos transgênicos "nocaute", a etapa inicial para o controle fisiológico da secreção é a liberação de gastrina pelas células G. Esta atua através do seu receptor CCK_2 nas células ECS promovendo liberação de histamina e pode também possuir um efeito secundário sobre as próprias células parietais, embora essa hipótese esteja em discussão. A histamina atua sobre os receptores H_2 das células parietais aumentando o AMPc e ativando a secreção de prótons, como descrito.

A estimulação vagal direta também pode provocar secreção de ácido (fato que fundamenta as "úlceras de estresse") através da liberação de acetilcolina, que estimula diretamente os receptores M_3 presentes nas células parietais. A somatostatina provavelmente exerce sua influência inibitória tônica sobre as células G, as ECS e as células parietais. As prostaglandinas locais (ou administradas exogenamente) atuam em receptores $EP_{2/3}$, exercendo efeito inibitório predominantemente sobre a função das células ECS.

Esse sistema de controle é claramente complexo, mas a exposição prolongada dos tecidos ao excesso de secreção

Secreção de ácido gástrico, muco e bicarbonato



- O controle do trato gastrointestinal é feito através de mecanismos neuronais e humorais.
 - o ácido é secretado das células parietais gástricas por uma bomba de prótons (K^+/H^+ -ATPase).
 - os três secretagogos endógenos para ácido são histamina, acetilcolina e gastrina.
 - as prostaglandinas E_2 e I_2 inibem a secreção de ácido, estimulam a secreção de muco e de bicarbonato e dilatam os vasos sanguíneos da mucosa.
 - a somatostatina inibe todas as fases de ativação das células parietais.
- A gênese de úlceras pépticas envolve:
 - infecção da mucosa gástrica por *Helicobacter pylori*.
 - desequilíbrio entre os agentes que provocam dano da mucosa (ácido, pepsina) e os que a protegem (muco, bicarbonato, prostaglandinas E_2 e I_2 , e óxido nítrico).

gástrica é perigosa e deve ser escrupulosamente regulada (Schubert & Peura, 2008).

FÁRMACOS USADOS PARA INIBIR OU NEUTRALIZAR A SECREÇÃO DE ÁCIDO GÁSTRICO

As principais indicações clínicas para reduzir a secreção de ácido são *ulceração péptica* (duodenal e gástrica), *DRGE* (em que o suco gástrico causa lesão do esôfago) e a *síndrome de Zollinger-Ellison* (afecção rara causada por um tumor secretante de gastrina).

As razões pelas quais as úlceras pépticas se desenvolvem ainda não estão completamente esclarecidas, embora a infecção da mucosa do estômago pelo *Helicobacter pylori*² — um bacilo gram-negativo que causa gastrite crônica — agora seja em geral considerada a principal causa (especialmente da úlcera duodenal) e, conquanto existam alguns problemas com essa concepção (Axon, 2007), é a que dá o fundamento teórico usual para a terapêutica. O tratamento da infecção por *H. pylori* será discutido mais adiante.

Muitos AINEs inespecíficos (Cap. 26) causam sangramento e erosões gástricas através da inibição da ciclo-oxigenase-1, a enzima responsável pela síntese das prostaglandinas protetoras (ver anteriormente). Inibidores da ciclo-oxigenase-2 como o **celecoxibe**, mais seletivos, parecem causar menos lesões gástricas (mas ver discussão sobre essa questão no Cap. 26).

A terapia da úlcera péptica e da esofagite de refluxo visa diminuir a secreção de ácido gástrico usando antagonistas dos receptores H_2 ou inibidores da bomba de prótons, e/ou neutralizar o ácido secretado com antiácidos (Huang & Hunt, 2001). Esses tratamentos com frequência são acoplados a medidas para erradicar o *H. pylori* (Horn, 2000).

ANTAGONISTAS DO RECEPTOR H_2 DA HISTAMINA

A descoberta e o desenvolvimento de fármacos bloqueadores do receptor H_2 de histamina por Black e colaboradores foram um expressivo avanço no tratamento de úlceras gá-

²A infecção pelo *Helicobacter pylori* no estômago tem sido classificada como carcinógeno classe I (definido) para câncer gástrico.

Tabela 29.1 Detalhes de alguns fármacos antagonistas utilizados para definir os três tipos de receptores de histamina

Fármaco	Constante de ligação (K_B ; mol/l)		
	H ₁	H ₂	H ₃
Mepiramina	$0,4 \times 10^9$	–	$> 3 \times 10^6$
Cimetidina	$4,5 \times 10^4$	$0,8 \times 10^6$	$3,3 \times 10^5$
Tioperamida	$> 10^4$	$> 10^5$	$4,3 \times 10^9$

Dados conforme Black J W et al. 1972 Nature 236: 385–390; Ganellin C R 1982 In: Ganellin C R, Parson M E (eds) Pharmacology of histamine receptors. Wright, Bristol, pp 11–102; Arrang J M et al. 1987 Nature 327: 117–123; van der Werf J F, Timmerman H 1989 Trends Pharmacol Sci 10: 159–162.

tricas — uma condição que até então só podia ser tratada através de cirurgia (às vezes heróica).³ A capacidade de distinguir entre subtipos de receptores de histamina usando agentes farmacológicos foi, por si só, um grande avanço intelectual (Tabela 29.1). Os antagonistas do receptor H₂ da histamina inibem, competitivamente, as ações da histamina em todos os receptores H₂, mas seu principal uso clínico é como inibidores da secreção de ácido gástrico. Podem inibir a secreção de ácido estimulada pela histamina e pela gastrina; a secreção de pepsina também cai com a redução de volume do suco gástrico. Esses agentes não somente diminuem a secreção de ácido tanto basal como estimulada por alimentos em 90% ou mais, mas numerosos ensaios clínicos indicam que também promovem fechamento de úlceras duodenais. No entanto, são prováveis as recidivas depois da suspensão do tratamento.

Os fármacos usados são **cimetidina**, **ranitidina** (algumas vezes combinada a bismuto; ver adiante), **nizatidina** e **famotidina**. Há poucas diferenças entre elas. O efeito da cimetidina sobre a secreção gástrica no homem é mostrado na Figura 29.3. O uso clínico dos antagonistas dos receptores H₂ é dado no quadro clínico.

Aspectos farmacocinéticos e efeitos indesejáveis

Os fármacos são, em geral, administrados por via oral e são bem absorvidos, embora também estejam disponíveis preparações para uso intramuscular e intravenoso (exceto a famotidina). As posologias são variáveis, em função do distúrbio que está sendo tratado. Formulações de cimetidina, ranitidina e famotidina em baixa dosagem e de venda livre estão à disposição para uso por curto prazo sem prescrição.

Os efeitos adversos são raros. Têm sido relatados casos de diarreia, tonturas, dores musculares, alopecia, *rashes* transitórios, confusão em idosos e hipergastrinemia. Em homens, a cimetidina ocasionalmente provoca *ginecomastia* e, raramente, diminuição da função sexual. Isso provavelmente é causado por sua pequena afinidade por receptores de andrógenos. A cimetidina (mas não outros antagonistas do receptor H₂) também inibe o citocromo P450 e pode retardar o metabolismo (e, deste modo, potencializar a ação) de vários fármacos, incluindo anticoagulantes orais e antidepressivos tricíclicos.

INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS

O primeiro inibidor da bomba de prótons foi o **omeprazol**, que inibe irreversivelmente a H⁺-K⁺-ATPase (a bomba de prótons), ou seja, a etapa terminal na via secretora de ácido

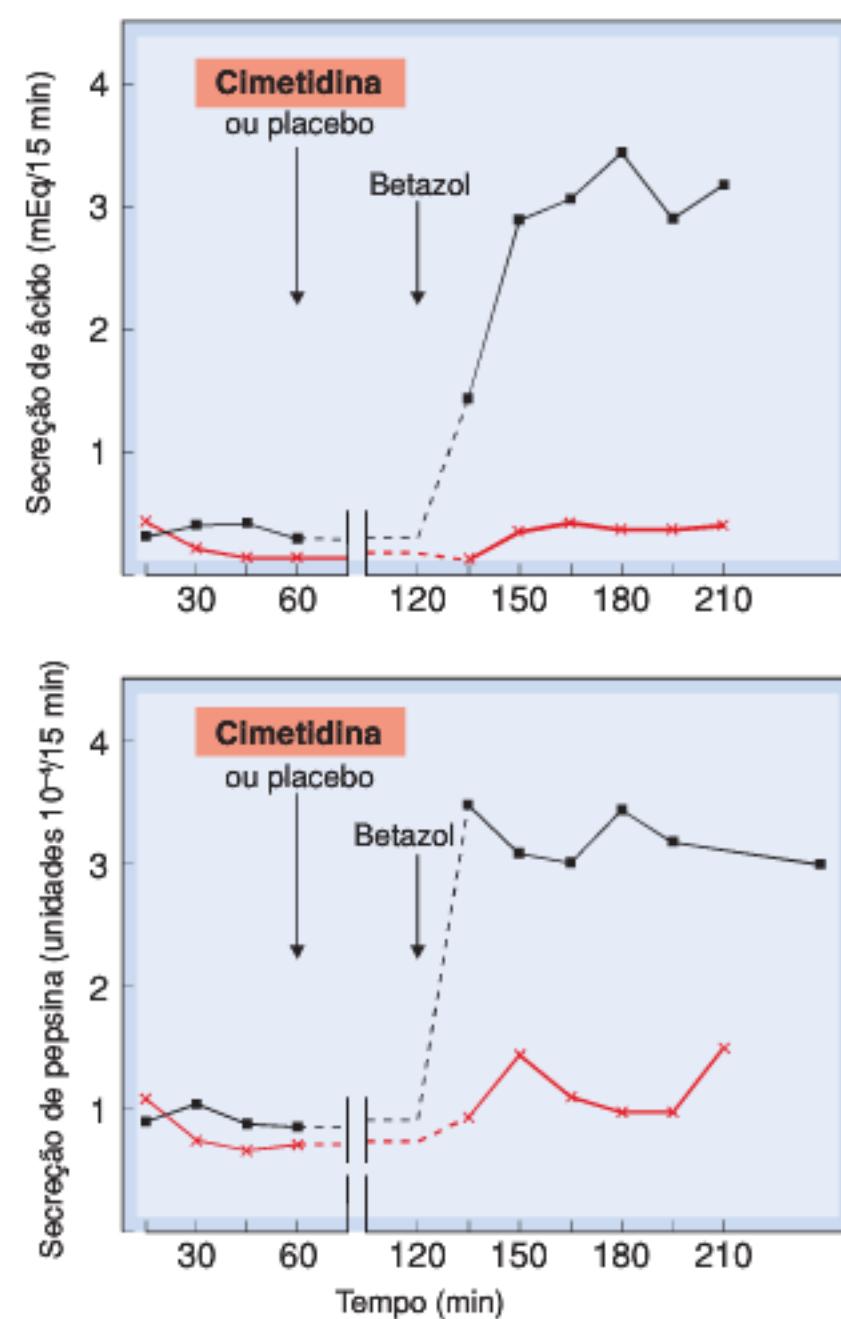


Fig. 29.3 Efeito da cimetidina sobre a secreção de ácido gástrico e de pepsina estimulada por betazol no homem. Cimetidina ou um placebo foi dado por via oral 60 min antes de uma injeção subcutânea (1,5 mg/kg) de betazol, um agonista relativamente específico dos receptores H₂ da histamina que estimula a secreção de ácido gástrico. (Modificado de Binder H J, Donaldson R M, 1978 Gastroenterology 74:371-375.)

(Figs. 29.1 e 29.2). Reduzem-se as secreções de ácido gástrico basal e a estimulada por alimentos (Fig. 29.4). O fármaco é uma base fraca e se acumula no ambiente ácido dos canálculos da célula parietal estimulada, onde é ativado. Esse acúmulo preferencial significa que tem efeito específico sobre essas células. Outros inibidores da bomba de prótons (todos muito semelhantes) incluem **esomeprazol** (o isômero [S] do omeprazol), **lansoprazol**, **pantoprazol** e **rabeprazol**. O uso clínico desses inibidores é dado no quadro clínico.

Aspectos farmacocinéticos e efeitos adversos

A via de administração mais comum é a oral, embora existam algumas preparações injetáveis. O omeprazol é administrado por via oral, mas como se degrada rapidamente em pH baixo, é administrado em cápsulas contendo grânulos de revestimento entérico. É absorvido e, do sangue, entra nas células parietais e depois nos canálculos. Doses aumentadas causam aumentos desproporcionalmente mais altos da concentração plasmática (possivelmente porque seu efeito inibitório sobre a secreção de ácido melhora sua própria biodisponibilidade). Embora sua meia-vida seja de cerca de 1 hora, uma dose diária única afeta a secreção de ácido por 2 a 3 dias, porque se acumula nos canálculos e inibe a H⁺-K⁺-ATPase irreversivelmente. Com a dosagem diária, há efeito antissecretor crescente por até 5 dias, depois do que se atinge um platô.

Os efeitos adversos dessa classe de fármacos são incomuns. Podem incluir cefaleia, diarreia (ambas algumas vezes intensas) e *rashes*. Foram relatadas tonturas, sonolência, confusão

³Essa época foi referida como a "era aC" — antes da cimetidina — da gastroenterologia (Schubert & Peura 2008)! É o atestado da importância clínica do desenvolvimento desse fármaco.

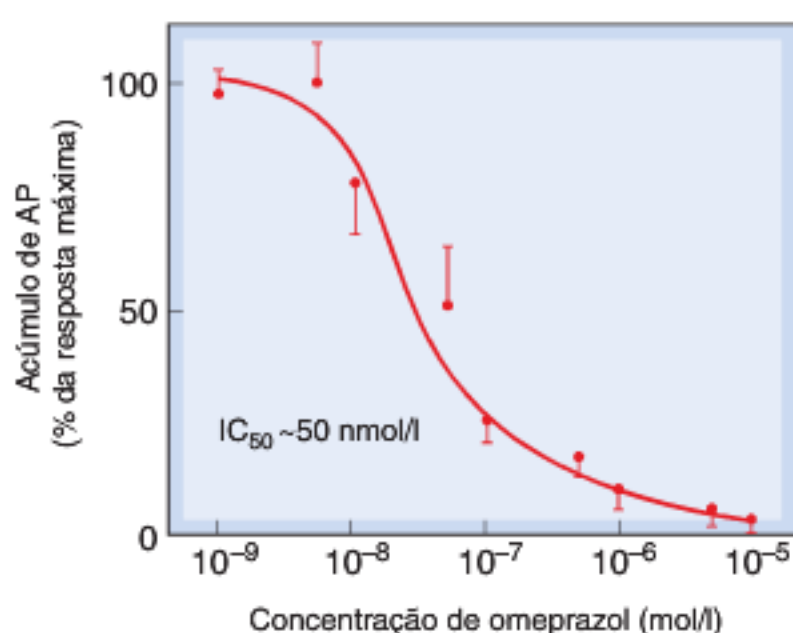


Fig. 29.4 Ação inibitória do omeprazol sobre a secreção de ácido de glândulas gástricas humanas isoladas estimuladas por 50 µmol/l de histamina. A secreção de ácido foi medida pelo acúmulo de uma base fraca radiomarcada, aminopirina (AP), nos canais secretores. Os dados representam a média e o erro-padrão das medidas de oito pacientes. (Adaptado de Lindberg P et al. 1987 Trends Pharmacol Sci 8:399-402.)

mental, impotência, ginecomastia e dores musculares e articulares. Os inibidores da bomba de prótons devem ser usados com cautela em pacientes com hepatopatia ou em mulheres que estejam grávidas ou amamentando. O uso desses fármacos pode "mascarar" os sintomas de câncer gástrico.

ANTIÁCIDOS

Os antiácidos são o modo mais simples de tratar os sintomas da secreção excessiva de ácido gástrico. Neutralizam diretamente o ácido, que também tem o efeito de inibir a atividade das enzimas pépticas, que praticamente cessa em pH 5. Administrados em quantidade suficiente, por tempo suficiente, podem produzir fechamento de úlceras duodenais, mas são menos eficazes para úlceras gástricas.

A maioria dos antiácidos em uso comum são sais de magnésio e alumínio. Os sais de magnésio causam diarreia, e os sais de alumínio, constipação, de modo que as misturas dos dois, felizmente, podem ser usadas para preservar a função normal do intestino. Algumas preparações dessas substâncias (p. ex., mistura de trissilicato de magnésio e algumas preparações de alumínio patenteadas) contêm altas concentrações de sódio e não devem ser dadas a pacientes sob dieta com restrição de sódio. Existem numerosas preparações de antiácidos; algumas das mais significativas são dadas adiante.

O **hidróxido de magnésio** é um pó insolúvel que forma cloreto de magnésio no estômago. Não produz alcalose sistêmica porque o Mg^{2+} é pouco absorvido no intestino. Outro sal, o **trissilicato de magnésio**, é um pó insolúvel que reage lentamente com o suco gástrico, formando cloreto de magnésio e sílica coloidal. Esse agente tem um efeito antiácido prolongado e também adsorve pepsina.

O **gel de hidróxido de alumínio** forma cloreto de alumínio no estômago; quando este chega ao intestino, o cloreto é liberado e reabsorvido. O hidróxido de alumínio eleva o pH do suco gástrico para cerca de 4 e também adsorve pepsina. Sua ação é gradual e seu efeito continua por várias horas.⁴

⁴Houve uma sugestão – em que muitos não acreditam mais – de que o alumínio poderia desencadear doença de Alzheimer. De fato, o alumínio não é absorvido em nenhum grau significativo durante a administração oral de hidróxido de alumínio, embora quando introduzido por outras vias (p. ex., em diálise renal com soluções contaminadas com alumínio) seja extremamente tóxico.

Usos clínicos de agentes que afetam a acidez gástrica



- Antagonistas dos receptores H_2 da histamina (p. ex., **ranitidina**):
 - úlcera péptica
 - esofagite de refluxo.
- Inibidores da bomba de prótons (p. ex., **omeprazol**, **lansoprazol**):
 - úlcera péptica
 - esofagite de refluxo
 - como componente da terapia na infecção pelo *Helicobacter pylori*
 - síndrome de Zollinger-Ellison (doença rara causada por tumores secretores de gastrina)
- Antiácidos (p. ex., **trissilicato de magnésio**, **hidróxido de alumínio**, **alginatos**):
 - dispepsia
 - alívio sintomático na *úlcera péptica* ou (alginato) *refluxo esofágico*.
- **Quelato de bismuto**:
 - como componente da terapia para infecção pelo *H. pylori*.

O hidróxido de alumínio coloidal combina-se com fosfatos no trato gastrointestinal, e o aumento de eliminação de fosfato que ocorre nas fezes resulta em diminuição da eliminação de fosfato através do rim. Esse efeito tem sido usado para tratar pacientes com insuficiência renal crônica (Cap. 28).

Alginatos ou **simeticona*** algumas vezes são combinados aos antiácidos. Acredita-se que os alginatos aumentem a viscosidade e a aderência do muco à mucosa esofágica, formando uma barreira protetora (ver também adiante), enquanto a simeticona é um agente "antiespumante", com a intensão de aliviar a distensão abdominal e a flatulência.**

O uso clínico dos antiácidos é descrito no quadro.

TRATAMENTO DA INFECÇÃO PELO *HELICOBACTER PYLORI*

A infecção pelo *H. pylori* tem sido implicada como fator causal na produção de úlceras gástricas e, mais particularmente, de úlceras duodenais, bem como fator de risco para câncer gástrico. Na verdade, alguns argumentariam que a gastroduodenite infecciosa realmente é a entidade clínica principal associada a úlceras, e o câncer de estômago, sua seqüela proeminente. A erradicação da infecção pelo *H. pylori* seguramente promove fechamento rápido e duradouro de úlceras, sendo prática de rotina fazer testes para o microrganismo em pacientes que apresentem sintomas sugestivos. Se o teste for positivo, então o microrganismo poderá, em geral, ser erradicado com um esquema de 1 ou 2 semanas de "terapia tripla", compreendendo um inibidor da bomba de prótons combinado aos antibacterianos **amoxicilina** e **metronidazol** ou **claritromicina** (Cap. 50); outras combinações são também utilizadas. Ocasionalmente adicionam-se preparações contendo bismuto (ver adiante). Conquanto a eliminação do bacilo possa produzir remissão de úlceras por longo prazo, poderá ocorrer reinfecção pelo microrganismo.

*Nota da Revisão Científica: A simeticona é uma mistura composta de 93% a 96% de **dimeticona** (polidimetil-siloxano) com 4% a 7% de sílica ou sílica gel. Diz-se, por isso, que a simeticona é a dimeticona "ativada".

**Nota da Revisão Científica: Por esse efeito a simeticona é classificada como *antifisético*.

FÁRMACOS QUE PROTEGEM A MUCOSA

Afirma-se que alguns agentes, denominados *citoprotetores*, aumentam os mecanismos endógenos de proteção da mucosa (ver anteriormente) e/ou proporcionam uma barreira física sobre a superfície da úlcera.

Quelato de bismuto

O **quelato de bismuto** (subcitrato de bismuto coloidal, dicitratobismutato tripotássico) é usado em esquemas combinados para tratar *H. pylori*. Tem efeitos tóxicos sobre o bacilo e também pode impedir sua aderência à mucosa ou inibir suas enzimas proteolíticas bacterianas. Acredita-se que possua também outras ações protetoras da mucosa, por mecanismos que não são claros, e é amplamente utilizado como medicamento de venda livre para tratamento de sintomas gastrintestinais leves. Muito pouco é absorvido, mas se a eliminação renal for comprometida, as concentrações plasmáticas elevadas de bismuto poderão resultar em encefalopatia.

Os *efeitos adversos* incluem náuseas e vômitos e escurecimento da língua e das fezes.

Sucralfato

O **sucralfato** é um complexo de hidróxido de alumínio e sacarose sulfatada que libera alumínio em presença de ácido. O complexo residual possui forte carga negativa e se liga a grupos catiônicos em proteínas, glicoproteínas etc. Pode formar géis complexos com o muco, ação que se pensa diminuir a degradação do muco pela pepsina e limitar a difusão de H^+ . O sucralfato pode também inibir a ação da pepsina e estimular a secreção de muco, bicarbonato e prostaglandinas pela mucosa gástrica. Todas essas ações contribuem para o seu efeito protetor da mucosa.

O sucralfato é administrado por via oral, e no ambiente ácido do estômago, o produto polimerizado forma uma crosta persistente que pode produzir uma crosta obstrutiva (conhecida como *bezoar*⁵) que fica presa ao estômago; cerca de 30% ainda estão presentes no estômago 3 horas após a administração. Reduz a absorção de uma série de outros fármacos, incluindo antibióticos fluorquinolonas, **teofilina**, **tetraciclina**, **digoxina** e **amitriptilina**. Como exige ambiente ácido para ativação, os antiácidos administrados concomitantemente ou antes de sua administração reduzem sua eficácia.

Os *efeitos adversos* são poucos, sendo o mais comum a constipação. Efeitos menos comuns incluem boca seca, náuseas, vômitos, cefaleia, formação de bezoar gástrico e *rashes*.

Misoprostol

Dado que as prostaglandinas das séries E e I têm, em geral, ação protetora no trato gastrointestinal, uma deficiência na produção endógena (depois da ingestão de um AINE, por exemplo) pode contribuir para a formação de úlcera. O misoprostol é um análogo estável da prostaglandina E_1 . É administrado por via oral e usado para promover a cicatrização de úlceras ou para prevenir lesão gástrica que pode ocorrer com o uso crônico de AINEs. Exerce ação direta sobre a célula ECS (e possivelmente sobre a célula parietal também; Fig. 29.2), inibindo a secreção basal de ácido gástrico, bem como a estimulação da produção que ocorre em resposta a alimentos, pentagastrina e cafeína. Também aumenta o fluxo

sanguíneo na mucosa e aumenta a secreção de muco e de bicarbonato.

Os efeitos adversos incluem diarreia e cólicas abdominais; também podem ocorrer contrações uterinas, de modo que o fármaco não deve ser usado durante a gravidez (a menos que deliberadamente para induzir abortamento terapêutico; Cap. 34). As prostaglandinas e os AINEs são discutidos mais detalhadamente nos Capítulos 6 e 26.

VÔMITO

A náusea e o vômito são efeitos colaterais indesejáveis de muitos fármacos clinicamente úteis, notadamente os usados para quimioterapia, no câncer, bem como os opioides, anestésicos gerais e **digoxina**. Eles também ocorrem na cinetose,⁶ durante o início da gravidez e em numerosas doenças (p. ex., enxaqueca), bem como infecções bacterianas e virais.

MECANISMO REFLEXO DO VÔMITO

Os vômitos são regulados centralmente pelo *centro do vômito* e pela *zona do gatilho quimiorreceptora* (ZGQ), ambos situando-se no bulbo. A ZGQ é sensível a estímulos químicos e é o principal ponto de ação de muitos fármacos eméticos e antieméticos. A barreira hematoencefálica nas vizinhanças da ZGQ é relativamente permeável, permitindo que mediadores circulantes atuem diretamente sobre esse centro. A ZGQ também regula a cinetose. Impulsos da ZGQ passam para as áreas do tronco encefálico — conhecidas, coletivamente, como centro do vômito — que controlam e integram as funções viscerais e somáticas envolvidas no ato de vomitar.

A Figura 29.5 mostra um esboço das vias envolvidas no controle do vômito, o que é revisto em detalhes por Hornby (2001). Os principais neurotransmissores são acetilcolina, histamina, 5-hidroxitriptamina (5-HT), dopamina e a substância P, e os receptores para esses transmissores foram demonstrados nas áreas relevantes (Caps. 12-14 e 38). Levanta-se a hipótese de que as encefalinas (Caps. 19 e 41) também estejam implicadas na mediação do vômito, atuando, possivelmente, em receptores opioides dos tipos δ (ZGQ) ou μ (centro do vômito). Também podem estar envolvidos a substância P (Cap. 19), atuando nos receptores de neurocinina-1 na ZGQ, e os endocanabinoides (Cap. 18).

A neurobiologia da náusea é muito menos bem compreendida. A náusea e a êmese podem ocorrer juntas ou separadamente e podem servir a diferentes funções fisiológicas (Andrews & Horn, 2006). Do ponto de vista do farmacologista, é mais fácil controlar a êmese do que a náusea, sendo que muitos antieméticos eficazes (p. ex., antagonistas 5-HT₃) são muito menos eficazes a esse respeito.

FÁRMACOS ANTIEMÉTICOS

Existem vários agentes antieméticos disponíveis, em geral usados para condições específicas, embora possa haver certa sobreposição. Tais fármacos são de particular importância como complemento na quimioterapia para câncer, em que as náuseas e os vômitos produzidos por muitos citotóxicos

⁵Derivada de uma palavra persa com o significado de “cura para o envenenamento”. Refere-se à crença de que um chá preparado com crostas de restos que foram impactados, retirados do estômago de caprinos, protegeria a pessoa contra envenenamento tentado por inimigos. Nota da Revisão Científica: No Brasil, em muitos serviços de gastroenterologia o termo mais empregado é *bezoar gástrico*.

⁶De fato, a palavra *náusea* é derivada do termo grego que significa “barco”, com a implicação óbvia da cinetose (enjoo de movimento) associada ao estar em uma embarcação. *Vomitar* é derivada do latim: e o *vomitorium* era a passagem “mais rápida” para a saída de emergência de teatros antigos. Faz certo sentido, você haverá de concordar!

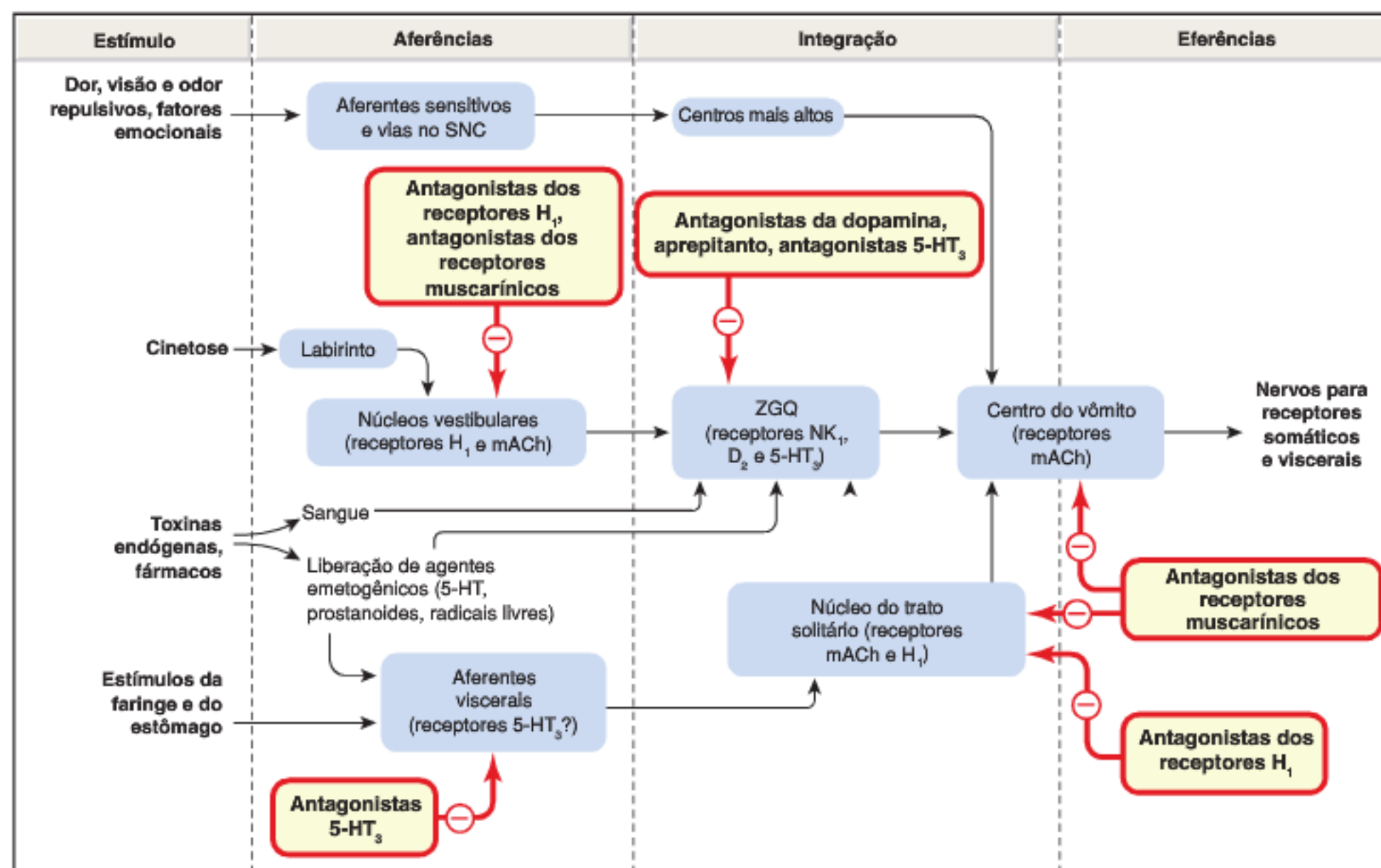


Fig. 29.5 Diagrama esquemático dos fatores envolvidos no controle do vômito, com os prováveis locais de ação dos antieméticos. O cerebelo pode funcionar como segundo retransmissor ou como mecanismo de controle de passagem na ligação entre o labirinto e a zona de gatilho quimiorreceptora (ZGQ; não mostrada). 5-HT₃, 5-hidroxitriptamina tipo 3; ACh, acetilcolina; D₂, dopamina; H₁, histamina H₁; M, muscarínico; NK₁, neurocinina-1. (Baseado, em parte, num diagrama de Borison H L et al, 1981 J Clin Pharmacol 21:235-295.)

(Cap. 55) podem ser quase insuportáveis.⁷ O uso de fármacos para alívio das náuseas matinais da gravidez sempre deve trazer à mente o problema da potencial lesão ao feto. Em geral, todos os fármacos devem ser evitados durante os primeiros 3 meses da gravidez, se possível. Detalhes sobre as principais categorias de antieméticos são discutidos adiante e seus principais usos clínicos estão resumidos no quadro.

ANTAGONISTAS DE RECEPTORES

Muitos antagonistas de receptores H₁ (Cap. 26), muscarínicos (Cap. 13), 5-HT₃ (Cap. 15) e de dopamina (Cap. 45) exibem atividade antiemética clinicamente útil.

Antagonistas dos receptores H₁

Os mais comumente empregados desse grupo são **cinarizina**, **ciclizina** e **prometazina**; são eficazes contra náuseas e vômitos originados de muitas causas, incluindo cinetose e a presença de irritantes no estômago. Nenhum é muito eficaz contra substâncias que atuam diretamente sobre a ZGQ. A prometazina é usada para náuseas matinais da gravidez (nas raras ocasiões em que o estado nauseoso é tão grave a ponto de justificar tratamento com fármacos) e tem sido usada pela

NASA para o tratamento da cinetose do espaço. Os principais efeitos adversos são sonolência e sedação, conquanto possivelmente contribuindo para a eficácia clínica.

Antagonistas de receptores muscarínicos

A **hioscina (escopolamina)*** é empregada principalmente para profilaxia e tratamento de cinetose e pode ser administrada por via oral ou em adesivo transdérmico. Os efeitos adversos mais comuns são secura de boca e visão embaçada. Também ocorre sonolência, mas o fármaco tem menos ação sedativa que os anti-histamínicos devido à fraca penetração no sistema nervoso central.

Antagonistas dos receptores 5-HT₃

A **dolasetrona**, **granisetrona**, **ondansetrona**, **palonosetrona** e a **tropisetrona** (Cap. 15) são particularmente valiosas para prevenir e tratar os vômitos e, em menor proporção, para diminuir as náuseas comumente observados no pós-operatório ou aqueles causados por radioterapia ou administração de citotóxicos como a **cisplatina**. O sítio primário de ação desses fármacos é a ZGQ. Podem ser administrados por via oral ou parenteral (às vezes útil se as náuseas já estiverem presentes). Os efeitos adversos, como cefaleia e desconforto gastrointestinal, são relativamente incomuns.

⁷Relatou-se que um paciente jovem e medicamente qualificado tratado com quimioterapia combinada para sarcoma declarou que "a intensidade dos vômitos era tal que a morte parecia um alívio bem-vindo".

*Nota da Revisão Científica: A Anvisa registra apenas **escopolamina** na LDC em vigor. Entretanto, nos medicamentos atualmente disponíveis no Brasil aparece sempre a forma **hioscina**.

Mecanismo reflexo do vômito



- Os estímulos eméticos incluem:
 - substâncias químicas ou fármacos no sangue ou no intestino
 - impulsos aferentes provindos do trato gastrointestinal, labirinto e sistema nervoso central (SNC).
- As vias e mediadores incluem:
 - impulsos da zona de gatilho quimiorreceptora e de vários outros centros do SNC retransmitidos ao centro do vômito
 - transmissores químicos, como histamina, acetilcolina, dopamina, 5-hidroxitriptamina, e substância P, atuando, sobre receptores H_1 , muscarínicos, D_2 , 5-HT₃ e NK₁, respectivamente.
- Os antieméticos incluem:
 - antagonistas dos receptores H_1 (p. ex., **ciclizina**)
 - antagonistas muscarínicos (p. ex., **hioscina**)
 - antagonistas dos receptores 5-HT₃ (p. ex., **ondansetrona**)
 - antagonistas dos receptores D_2 (p. ex., **metoclopramida**)
 - canabinoides (p. ex., **nabilona**)
 - antagonistas da neurocinina-1 (p. ex., **aprepitanto**, **fusaprepitanto**).
- Os principais efeitos adversos dos antieméticos mais usados incluem:
 - sonolência e efeitos muscarínicos (hioscina, nabilona > cinarizina)
 - reações distônicas (metoclopramida)
 - distúrbios gerais do SNC (nabilona)
 - cefaleia, desconfortos do trato gastrointestinal (ondansetrona).

Antagonistas da dopamina

Os antipsicóticos fenotiazínicos (Cap. 45), como **clorpromazina**, **perfenazina**, **proclorperazina** e **trifluoperazina**, são antieméticos eficazes comumente usados para tratar as manifestações mais intensas de náuseas e vômitos associados a câncer, radioterapia, citotóxicos, opioides, anestésicos e outros fármacos. Podem ser administrados por via oral, intravenosa ou por supositório. Atuam, principalmente, como antagonistas dos receptores D_2 da dopamina na ZGQ (Fig. 29.5), mas também bloqueiam receptores de histamina e muscarínicos.

Os efeitos adversos são comuns e incluem sedação (especialmente clorpromazina), hipotensão e sintomas extrapiramidais, inclusive distonias e discinesia tardia (Cap. 45).

Outros antipsicóticos, como o **haloperidol** e a **levomepromazina** (Cap. 45), também atuam como antagonistas D_2 na ZGQ e podem ser usados para êmese aguda induzida por quimioterapia.

Metoclopramida e domperidona

A **metoclopramida** é um antagonista do receptor D_2 (Fig. 29.5) e é estreitamente relacionada com o grupo dos fenotiazínicos, atuando centralmente sobre a ZGQ e tendo ação periférica sobre o próprio trato gastrointestinal, aumentando a motilidade do esôfago, do estômago e do intestino. Isso não somente se acrescenta ao efeito antiemético, mas também explica seu uso no tratamento do refluxo gastroesofágico (ver adiante) e distúrbios hepáticos e biliares. Como a metoclopramida também bloqueia os receptores de dopamina (Cap. 43) em outras regiões do sistema nervoso central, produz alguns efeitos adversos, inclusive distúrbios do movimento (mais comuns em crianças e adultos jovens), cansaço, inquietação motora, torcicolo espasmódico (torção involuntária do

pescoço) e crises oculógiras (movimentos oculares para cima involuntários). Estimula a liberação de prolactina (Cap. 32), causando galactorreia e distúrbios menstruais.

A **domperidona** é um fármaco semelhante, usado para tratar vômitos causados por citotóxicos, bem como sintomas gastrointestinais. Diferentemente da metoclopramida, não atravessa facilmente a barreira hematoencefálica e, consequentemente, tem menos propensão a produzir efeitos colaterais centrais. Ambos os fármacos são dados por via oral, têm meias-vidas plasmáticas de 4-5 horas e são eliminados na urina.

Antagonistas do receptor NK₁

O **aprepitanto** bloqueia os receptores da substância P (receptores NK₁; Cap. 19) na ZGQ e no centro do vômito. A substância P causa êmese quando injetada intravenosamente e é liberada pelos nervos aferentes vagais gastrointestinais, assim como pelo próprio centro do vômito. O aprepitanto é administrado por via oral, sendo eficaz no controle da fase tardia da êmese causada por fármacos citotóxicos, com poucos efeitos adversos significativos. O **fosaprepitanto** é um pró-fármaco do aprepitanto, e é administrado por via intravenosa.

OUTROS FÁRMACOS ANTIEMÉTICOS

Evidências esparsas originalmente sugeriram a possibilidade de usar canabinoides (Cap. 18) como antieméticos (Pertwee, 2001). Verificou-se que o canabinol sintético **nabilona** diminui os vômitos causados por agentes que estimulam a ZGQ e, algumas vezes, é eficaz quando outros fármacos falham (Cap. 18). O efeito antiemético é antagonizado pela **naloxona**, o que significa que os receptores opioides podem ser importantes no mecanismo de ação. A nabilona é dada por via oral; é bem absorvida no trato gastrointestinal e metabolizada em muitos tecidos. Sua meia-vida plasmática é de aproximadamente 120 minutos, e seus metabólitos são eliminados na urina e nas fezes.

São comuns os *efeitos adversos*, especialmente sonolência, tonturas e boca seca. Alterações do humor e hipotensão postural também são razoavelmente frequentes. Alguns pacientes apresentam alucinações e reações psicóticas que fazem lembrar o efeito de outros canabinoides (Cap. 18).

Os glicocorticoides em altas doses (particularmente a **dexametasona**; Caps. 26 e 32) também podem controlar a êmese, especialmente quando causada por fármacos citotóxicos. O mecanismo de ação não é claro. A dexametasona pode ser utilizada isoladamente, porém em geral é combinada com um fenotiazínico, com ondansetrona ou aprepitanto.

MOTILIDADE DO TRATO GASTRINTESTINAL

Os fármacos que alteram a motilidade do trato gastrointestinal incluem:

- purgativos, que aceleram a passagem de alimentos através do intestino
- agentes que aumentam a motilidade da musculatura lisa gastrointestinal sem causar purgação
- antidiarreicos, que diminuem a motilidade
- antiespasmódicos, que diminuem o tônus da musculatura lisa.

PURGATIVOS

O trânsito do alimento através do intestino pode ser agilizado por diferentes tipos de fármacos, como laxativos, emolientes fecais e purgativos estimulantes. Estes últimos podem ser usados para aliviar constipação ou evacuar o intestino antes de cirurgia ou exame.

Usos clínicos dos antieméticos



- Antagonistas dos receptores H_1 da histamina (ver também quadro clínico no Cap. 26):
 - **ciclizina**: cinetose
 - **cinarizina**: cinetose, distúrbios vestibulares (p. ex., doença de Ménière)
 - **prometazina**: náuseas matinais intensas da gravidez
- Antagonistas dos receptores muscarínicos:
 - **hioscina**: cinetose.
- Antagonistas dos receptores D_2 da dopamina:
 - fenotiazínicos (p. ex., **proclorperazina**): vômitos causados por uremia, radiação, gastroenterite viral, náuseas matinais intensas da gravidez.
 - **metoclopramida**: vômitos causados por uremia, radiação, distúrbios gastrintestinais, citotóxicos.
 - pelo fato de passar a barreira hematoencefálica com dificuldade, a **domperidona** tem menos probabilidade de causar efeitos colaterais centrais.
- Antagonistas dos receptores 5-HT₃ da 5-hidroxitriptamina (p. ex., **ondansetrona**): citotóxicos ou radiação, vômitos pós-operatórios.
- Canabinoides (p. ex., **nabilona**): citotóxicos (Cap. 18).

LAXATIVOS FORMADORES DE VOLUME E OSMÓTICOS

Os *laxativos formadores de volume* incluem **metilcelulose** e certos extratos de plantas, como **sterculia**, **água**, **farelo** e **palha de ispaghula**.^{*} Esses agentes são polímeros polissacarídicos que não são digeridos na parte alta do trato gastrintestinal. Formam uma massa hidratada volumosa na luz intestinal, promovendo o peristaltismo e melhorando a consistência fecal. Podem levar vários dias para produzir efeitos, mas não têm efeitos adversos graves.

Os *laxativos osmóticos* consistem em solutos pouco absorvidos — os purgativos salinos — e a **lactulose**. Os principais sais em uso são o sulfato de magnésio e o hidróxido de magnésio. Produzindo uma carga osmótica, esses agentes prendem volumes aumentados de líquido na luz do intestino, acelerando a transferência do conteúdo intestinal através do intestino delgado. Isso resulta em volume anormalmente grande que entra no cólon, causando distensão e purgação em cerca de 1 hora. Podem ocorrer cólicas abdominais. A quantidade de magnésio absorvida depois de uma dose oral geralmente é pequena demais para ter efeitos sistêmicos adversos, mas esses sais devem ser evitados em crianças pequenas e em pacientes com função renal comprometida, nos quais podem causar bloqueio cardíaco, bloqueio neuromuscular ou depressão do sistema nervoso central. Conquanto soluções isotônicas ou hipotônicas de purgativos salinos causem purgação, as soluções hipertônicas podem causar vômitos. Algumas vezes, outros sais sódicos de

fosfato e **citrato** são dados por via retal, por supositório, para aliviar constipação.

A **lactulose** é um dissacarídeo semissintético de frutose e galactose. É pouco absorvida e produz um efeito semelhante ao de outros laxativos osmóticos. A latência para o efeito é de 2 a 3 dias. Os efeitos adversos, vistos com altas doses, incluem flatulência, cólicas, diarreia e desequilíbrio eletrolítico. Pode desenvolver-se tolerância. Outro agente, o **macro-gol**, que consiste em polímeros inertes do etilenoglicol, atua do mesmo modo.

EMOLIENTES FECALIS

O **docusato de sódio** é um composto tensioativo que atua no trato gastrintestinal de maneira semelhante a um detergente e produz fezes mais amolecidas. Adicionalmente, tem um modesto efeito estimulante laxativo. Outros agentes que proporcionam o mesmo efeito incluem o **óleo de amendoim**, administrado na forma de enema, e a **parafina líquida**, esta última raramente usada na atualidade.

LAXATIVOS ESTIMULANTES

Os laxativos estimulantes atuam principalmente aumentando a secreção de eletrólitos e, portanto, de água pela mucosa e também aumentando o peristaltismo — possivelmente por estimulação de nervos entéricos. Podem ocorrer cólicas abdominais como efeito colateral com praticamente qualquer um desses fármacos.

O **bisacodil** pode ser administrado por via oral, mas a forma mais comum é em supositório. Nesse último caso, estimula a mucosa retal, induzindo defecação em 15-30 minutos. Supositórios de **glicerol** atuam da mesma maneira. O **picosulfato de sódio** e o docusato sódico têm ações semelhantes. O primeiro é dado por via oral e costuma ser usado em preparação para cirurgia intestinal ou colonoscopia.

Sena e **dantrona** são laxativos do tipo *antraquinona*. O princípio ativo (depois da hidrólise de ligações glicosídicas no caso do extrato de planta, a sena) estimula diretamente o plexo mioentérico, causando aumento do peristaltismo e, desse modo, a defecação. A dantrona é semelhante. Como esse fármaco é um irritante de pele e pode ser carcinogênico, geralmente é usado apenas em pacientes terminais.

Os laxativos de qualquer tipo não devem ser usados quando há obstrução intestinal. O uso exagerado pode levar a atonia de cólon, caso em que há diminuição da atividade propulsora natural. Nessas circunstâncias, o único modo de obter a defecação é tomar quantidades maiores de laxativos, de modo que surge uma espécie de dependência.

FÁRMACOS QUE AUMENTAM A MOTILIDADE GASTRINTESTINAL

A **domperidona** é usada, primariamente, como antiemético (descrito anteriormente), mas também aumenta a motilidade gastrintestinal (embora o mecanismo seja desconhecido). Clinicamente, aumenta a pressão no esfíncter esofágico inferior (desse modo, inibindo o refluxo gastroesofágico), aumenta também o esvaziamento gástrico e o peristaltismo duodenal. É útil em distúrbios do esvaziamento gástrico e no refluxo gástrico crônico.

A **metoclopramida** (também antiemético; ver anteriormente) estimula a motilidade gástrica, provocando acentuada aceleração do esvaziamento gástrico. É útil no refluxo gastroesofágico e em distúrbios do esvaziamento gástrico, mas é ineficaz no íleo paralítico.

Agora retirada do mercado (porque precipitava arritmias cardíacas fatais), a **cisaprida** estimula a liberação de acetilcolina no plexo mioentérico no trato gastrintestinal alto através de efeito mediado pelo receptor 5-HT₄. O **tegaserode**

^{*}Nota da Revisão Científica: **Sterculia**: há 11 espécies do gênero *Sterculia* na Amazônia; nomes populares são nespereira-domato, nêspereira-de-Obó e karaya. Em alguns meios é chamada "tragacanto indiano" (que é diferente do verdadeiro tragacanto). (Ver http://www.lookfordiagnosis.com/mesh_info.php?term=sterculia&lang=3 - acesso em julho/2011). **Palha de ispaghula** (*Ispaghula husk* ou *Psyllium husk*): trata-se de fibras dietéticas altamente solúveis observadas no tegumento (cutícula) da *Plantago* (ou *Psyllium*) *ispaghula*, um vegetal originário da Índia. (Ver, p. ex., Povedano *et al.* 2005 em http://www.sbc.org.br/revista/nbr254/P339_347.htm - acesso em julho/2011).

(também retirado recentemente devido à suspeita do aumento de episódios cardíacos e AVCs)* atua de forma semelhante. Esses fármacos elevam a pressão do esfíncter esofágico e aumentam a motilidade intestinal; eram empregados no tratamento da esofagite de refluxo e em distúrbios do esvaziamento gástrico.

AGENTES ANTIDIARREICOS

Existem numerosas causas de diarreia, inclusive doença subjacente, infecção, toxinas e até ansiedade. Também pode originar-se como efeito adverso de terapia medicamentosa ou de radioterapia. As repercussões variam desde leve desconforto e inconveniência até uma emergência médica que exige internação e hidratação e reposição eletrolítica por via parenteral. Globalmente, a doença diarreica aguda é uma das principais causas de morte em lactentes desnutridos, especialmente em países em desenvolvimento onde o atendimento médico seja menos acessível, e de 1-2 milhões de crianças morrem por ano pela simples falta de contramedidas.

Durante um episódio de diarreia há um aumento de motilidade do trato gastrointestinal, acompanhado do aumento das secreções, juntamente com diminuição da absorção de líquidos, o que leva a uma perda de eletrólitos (particularmente Na^+) e água. As toxinas da cólera e algumas outras toxinas bacterianas produzem profundo aumento de secreção de eletrólitos e de líquido por ativação irreversível das proteínas G que acoplam os receptores de superfície das células da mucosa à adenilil ciclase (Cap. 3).

Existem três abordagens ao tratamento da diarreia aguda grave:

1. Manutenção do equilíbrio hidroeletrólítico
2. Uso de anti-infecciosos
3. Uso de espasmolíticos ou outros antidiarreicos.

A manutenção do equilíbrio hidroeletrólítico por meio de reidratação oral é a primeira prioridade, e a aplicação mais ampla dessa medida barata e simples poderia salvar as vidas de muitos lactentes nos países em desenvolvimento. Muitos pacientes não precisam de outro tratamento. No íleo, como em partes do néfron, há cotransporte de Na^+ e glicose através da célula epitelial. A presença de glicose (e de alguns aminoácidos), portanto, aumenta a absorção de Na^+ e, desse modo, a captação de água. Preparações de cloreto de sódio e glicose para reidratação oral estão disponíveis sob a forma de pó, pronto para ser dissolvido em água antes do uso.

Muitas infecções gastrointestinais têm origem viral e, como as que são bacterianas geralmente se resolvem de forma rápida, o uso de anti-infecciosos geralmente não é necessário nem útil. Contudo, outros casos podem necessitar de terapia mais agressiva. O *Campylobacter* sp. é a causa mais comum de gastroenterite bacteriana no Reino Unido, e as infecções graves podem exigir **ciprofloxacino** (Cap. 50). As bactérias mais comuns encontradas por viajantes incluem *Escherichia coli*, *Salmonella* e *Shigella*, bem como protozoários, como *Giardia* e *Cryptosporidium* spp. O tratamento farmacológico (Caps. 50 e 53) pode ser necessário para essas e outras infecções mais graves.

DIARREIA DO VIAJANTE

Mais de 3 milhões de pessoas atravessam fronteiras internacionais a cada ano. Muitas viajam sem intercorrências, mas cerca de 20% a 50% voltam doentes, tendo encontrado *E. coli* produtora de enterotoxina (a causa mais comum) ou outros microrganismos. A maioria das infecções é leve e autolimitada, exigindo apenas reposição oral de líquido e sal, como já foi detalhado. Os princípios gerais para o tratamento farmacológico da diarreia do viajante são detalhados por

Gorbach (1987).⁸ Informações atualizadas sobre a afecção, inclusive a prevalência de organismos infecciosos ao redor do mundo, bem como diretrizes de tratamento recomendadas, foram publicadas no Reino Unido pelo National Travel Health Network and Centre (a lista de referências traz os sites úteis).

AGENTES ANTIMOTILIDADE E ESPASMOLÍTICOS

Os principais agentes farmacológicos que diminuem a motilidade são os opioides (Cap. 41) e antagonistas dos receptores muscarínicos (Cap. 13). Agentes nesse último grupo quase nunca são empregados como terapia primária para diarreia em razão de suas ações sobre outros sistemas, mas pequenas doses de **atropina** são às vezes usadas, combinadas com **difenoxilato** (ver adiante). A ação da **morfina**, arquétipo dos opioides, sobre o trato alimentar é complexa; aumenta o tônus e as contrações rítmicas do intestino, mas diminui a atividade propulsora. Os esfíncteres pilórico, ileocólico e anal ficam contraídos, e o tônus do intestino grosso aumenta acentuadamente. Seu efeito global é constipante.

Os principais opioides usados para alívio sintomático de diarreia são **codeína** (um congênere da morfina), **difenoxilato** e **loperamida** (ambos congêneres da **petidina** que não atravessam com facilidade a barreira hematoencefálica e são usados somente por suas ações no intestino). Todos podem ter efeitos adversos, inclusive constipação, cólicas abdominais, sonolência e tonturas. Também pode ocorrer íleo paralítico. Não devem ser usados em crianças (com menos de 4 anos de idade).

A loperamida é o fármaco de primeira escolha para a diarreia do viajante e é componente de vários antidiarreicos patenteados. Tem uma ação relativamente seletiva sobre o trato gastrointestinal e sofre recirculação entero-hepática significativa. Reduz a frequência das cólicas abdominais, diminui a eliminação de fezes e abrevia a duração da doença.

O difenoxilato também não possui atividade semelhante à da morfina no sistema nervoso central, embora grandes doses (25 vezes mais altas) produzam efeitos opioides típicos. As preparações de difenoxilato geralmente também contêm atropina. Codeína e loperamida têm ações antissecretoras, além de seus efeitos sobre a motilidade intestinal. Os agonistas dos receptores canabinoides também reduzem a motilidade intestinal em animais, muito provavelmente diminuindo a liberação de acetilcolina dos nervos entéricos. Tem havido relatos esporádicos de um efeito benéfico da *cannabis* contra disenteria e cólera.

Os fármacos que reduzem espasmo intestinal também têm valor na síndrome do cólon irritável e na doença diverticular. Antagonistas dos receptores muscarínicos (Cap. 13) usados para esse propósito incluem atropina, hioscina, **propanetelina** e **dicloverina**. Considera-se que essa última possa ter certa ação relaxante direta adicional sobre o músculo liso. Todos produzem efeitos colaterais antimuscarínicos, como secura de boca, visão embaçada e retenção urinária. A **mebeverina**, um derivado da **reserpina**, tem ação relaxante direta sobre o músculo liso gastrointestinal. São poucos os efeitos adversos.

ADSORVENTES

Os adsorventes são extensamente usados no tratamento sintomático da diarreia, embora não tenham sido realizados ensaios apropriadamente controlados para provar sua eficácia. As principais preparações usadas contêm caulim, pectina, greda, carvão, metilcelulose e atapulgita ativada (silicato de

*Nota da Revisão Científica: Até julho/2011 uma preparação de tegaserode ainda constava como disponível no mercado brasileiro.

⁸Que observou, jocosamente (embora precisamente), que "as viagens alargam a mente e soltam os intestinos".

Fármacos e a motilidade do trato gastrointestinal



- Os purgativos incluem:
 - laxativos formadores de volume (p. ex., fibra de **ispaghula**, primeira escolha para ação lenta)
 - laxativos osmóticos (p. ex., **lactulose**)
 - emolientes fecais (p. ex., **docusato**)
 - purgativos estimulantes (p. ex., **sena**).
- Fármacos que podem aumentar a motilidade sem purgação:
 - **domperidona**, usada em distúrbios do esvaziamento gástrico.
- Fármacos usados no tratamento de diarreia:
 - reidratação oral com soluções isotônicas de NaCl mais glicose e cereal à base de amido (importante em lactentes)
 - agentes antimotilidade, por exemplo, **loperamida** (efeitos adversos: sonolência e náuseas)

alumínio e magnésio). Sugere-se que esses agentes possam atuar adsorvendo microrganismos ou toxinas, alterando a flora intestinal ou revestindo e protegendo a mucosa intestinal, mas não há evidências sólidas sobre isso. Costumam ser dados em misturas com outros fármacos (p. ex., mistura de **caolim** e **morfina**, *British Pharmacopoeia*).

FÁRMACOS PARA DOENÇA INTESTINAL CRÔNICA

Essa categoria compreende a *síndrome do cólon irritável* (SII) e as *doenças inflamatórias intestinais*. A SII é caracterizada por crises de diarreia, constipação ou dor abdominal. A etiologia da doença é incerta, mas fatores psicológicos podem ter alguma participação. O tratamento é sintomático, usando-se uma dieta rica em fibras mais loperamida ou um laxativo, se necessário.

A *colite ulcerativa* e a *doença de Crohn* são formas de doenças inflamatórias intestinais afetando o cólon ou o íleo. Trata-se de distúrbios inflamatórios autoimunes, que podem ser graves e progressivos, necessitando de tratamento com fármacos anti-inflamatórios e imunossupressores (Cap. 26) e, ocasionalmente, ressecção cirúrgica. São usados os seguintes agentes.

GLICOCORTICOIDES

Os glicocorticoides são potentes anti-inflamatórios e são comentados detalhadamente nos Capítulos 26 e 32. Os fármacos de escolha são em geral **prednisolona** ou **budesonida** (embora outros possam ser usados), dados por via oral ou localmente no intestino por supositórios ou enemas.

AMINOSSALICILATOS

Conquanto os glicocorticoides sejam úteis para as crises agudas de doenças inflamatórias intestinais, não são ideais para o tratamento de longo prazo (em razão de seus efeitos colaterais). A manutenção da remissão tanto na colite ulcerativa como na doença de Crohn, em geral, é obtida com os aminossalicilatos, embora sejam menos úteis nessa última condição.

A **sulfassalazina** consiste no sulfonamídico **sulfapiridina** ligado ao **ácido 5-aminossalicílico** (5-ASA). Esse último constitui a parte ativa quando liberado no cólon. Seu meca-

nismo de ação é obscuro; pode reduzir a inflamação por remoção de radicais livres, inibindo a produção de prostaglandinas e leucotrienos e/ou por diminuição da quimiotaxia dos neutrófilos e da geração de superóxidos. Seus efeitos adversos são diarreia, hipersensibilidade aos salicilatos e nefrite intersticial. O 5-ASA não é absorvido, mas a parte sulfapiridina, que parece terapeuticamente inerte nesse caso, é absorvida, e seus efeitos adversos são os associados às sulfonamidas (Cap. 50).

Compostos mais novos nessa classe, que presumivelmente compartilham um mecanismo de ação semelhante, incluem **mesalazina** (o próprio 5-ASA), **olsalazina** (um 5-ASA ligado por uma ponte que é hidrolisada por bactérias residentes no cólon) e **balsalazida** (um pró-fármaco a partir do qual o 5-ASA também é liberado após hidrólise da ligação diazo).

OUTROS FÁRMACOS

Os imunossupressores **azatioprina** e **6-mercaptopurina** (Cap. 26) são eventualmente usados em pacientes com doença grave. Recentemente, o **infliximabe** e o **adalimumabe**, anticorpos monoclonais direcionados contra o fator de necrose tumoral (TNF)- α (Cap. 26), têm sido usados com sucesso para o tratamento de doenças inflamatórias intestinais. Esses fármacos são caros, e no Reino Unido seu uso fica restrito à doença de Crohn grave/moderada não responsiva a glicocorticoides ou imunomoduladores. O antialérgico **cromoglicato de sódio** (Cap. 27) algumas vezes é usado para tratar sintomas gastrintestinais associados a alergias alimentares.

FÁRMACOS QUE AFETAM O SISTEMA BILIAR

A afecção patológica mais comum do trato biliar é a *colelitíase* por colesterol, isto é, formação de cálculos biliares com um alto conteúdo de colesterol. A cirurgia, em geral, é a opção preferida, mas há fármacos ativos por via oral que dissolvem cálculos biliares de colesterol não calcificados, “radiolúcidos”. O principal agente é o **ácido ursodesoxicólico**, um constituinte menor da bile humana (mas o principal ácido biliar no urso, por isso seu nome). O principal efeito adverso é diarreia.

A *cólica biliar*, produzida pela passagem de cálculos biliares pelo ducto biliar, pode ser muito grave, podendo requerer alívio de imediato. A **morfina** alivia a dor com eficácia, mas pode ter um efeito local indesejável porque causa constrição do esfíncter de Oddi e eleva a pressão no ducto biliar. A **buprenorfina** pode ser preferível. A **petidina** tem ações semelhantes, embora relaxe outros músculos lisos, por exemplo, os do ureter. A atropina é comumente empregada para aliviar o espasmo biliar porque tem ação antiespasmódica e pode ser usada em conjunto com a morfina. O **trinitrato de glicerila** (Cap. 21) pode produzir acentuada queda da pressão intrabiliar e pode ser usado para aliviar o espasmo biliar.

RUMOS FUTUROS

Pode-se achar que a ampla disponibilidade de diferentes tipos de fármacos antissecretórios seguros satisfizes as necessidades médicas para a terapêutica antiúlcera, porém não é isso que ocorre. Embora a incidência de úlceras tenha diminuído graças a tais fármacos, outras doenças associadas ao excesso de produção de ácido (DRGE, lesões causadas por AINEs) estão aumentando, pelo menos nos países “desenvolvidos”. As perspectivas para novos tipos de antagonistas de histamina (p. ex., antagonistas H_3) estão sendo exploradas, bem como antagonistas de receptores de gastrina. Os

novos candidatos mais interessantes são os *bloqueadores de ácido potássicos competitivos*, alguns dos quais estão em diferentes estágios de desenvolvimento clínico. Os íons potássio são trocados por prótons através da bomba de prótons (Fig.

29.1) e, portanto, os antagonistas de potássio representariam uma modalidade alternativa para a inibição da secreção de ácido. Esse novo campo, assim como outros projetos, são discutidos por Mossner & Caca (2005).

REFERÊNCIAS E LEITURA ADICIONAL

Trabalho didático e clássico

Black, J.W., Duncan, W.A.M., Durant, C.J., et al., 1972. Definition and antagonism of histamine H_2 -receptors. *Nature* 236, 385–390. (Artigo didático que descreve o recurso farmacológico da inibição da secreção ácida por meio do antagonismo em um receptor alternativo de histamina)

Inervação e hormônios do trato gastrointestinal

Hansen, M.B., 2003. The enteric nervous system II: gastrointestinal functions. *Pharmacol. Toxicol.* 92, 249–257. (Pequena revisão do papel do sistema nervoso entérico no controle da motilidade gastrointestinal, da atividade secretora, do fluxo sanguíneo e do estado imunológico; fácil leitura)

Sanger, G.J., 2004. Neurokinin NK_1 and NK_3 receptors as targets for drugs to treat gastrointestinal motility disorders and pain. *Br. J. Pharmacol.* 141, 1303–1312. (Revisão útil que trata dos usos atuais e dos potenciais usos futuros dos antagonistas das neurocininas na fisiologia e na patologia gastrintestinais)

Spiller, R., 2002. Serotonergic modulating drugs for functional gastrointestinal diseases. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 54, 11–20. (Um artigo excelente e “facilmente digerível” que descreve as últimas ideias sobre a utilização dos agonistas e antagonistas da 5-hidroxitriptamina na função gastrintestinal; diagramas úteis)

Secreção gástrica

Chen, D., Friis-Hansen, L., Håkanson, R., Zhao, C.-M., 2005. Genetic dissection of the signaling pathways that control gastric acid secretion. *Inflammopharmacology* 13, 201–207. (Descreve experimentos utilizando “nocautes” de receptores para analisar os mecanismos que controlam a produção de ácido gástrico)

Cui, G., Waldum, H.L., 2007. Physiological and clinical significance of enterochromaffin-like cell activation in the regulation of gastric acid secretion. *World J. Gastroenterol.* 13, 493–496. (Revisão curta sobre o papel central das células ECS na regulação da secreção de ácido. Fácil leitura)

Schubert, M.L., Peura, D.A., 2008. Control of gastric acid secretion in health and disease. *Gastroenterology* 134, 1842–1860. (Revisão curta sobre o papel central das células ECS na regulação da secreção de ácido. Fácil leitura)

Uso de fármacos em distúrbios gástricos

Axon, A.T., 2007. Relationship between *Helicobacter pylori* gastritis, gastric cancer and gastric acid secretion. *Adv. Med. Sci.* 52, 55–60. (Análise crítica sobre a evidência epidemiológica da relação entre infecções causadas por *H. pylori* e câncer gástrico)

Bateman, D.N., 1997. Proton-pump inhibitors: three of a kind? *Lancet* 349, 1637–1638. (Comentário editorial)

Blaser, M.J., 1996. The bacteria behind ulcers. *Sci. Am.* 274, 104–107. (Texto simples; diagramas muito bons)

Blaser, M.J., 1998. *Helicobacter pylori* and gastric disease. *Br. Med. J.* 316, 1507–1510. (Revisão sucinta; ênfase nos desenvolvimentos futuros)

Horn, J.H., 2000. The proton-pump inhibitors: similarities and differences. *Clin. Ther.* 22, 266–280. (Excelente quadro geral)

Huang, J.Q., Hunt, R.H., 2001. Pharmacological and pharmacodynamic essentials of H_2 -receptor antagonists and proton pump inhibitors for the practising physician. *Baillière's Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 15, 355–370.

Klotz, U., 2000. The role of aminosalicylates at the beginning of the new millennium in the treatment of chronic inflammatory bowel disease. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 56, 353–362.

Mossner, J., Caca, K., 2005. Developments in the inhibition of gastric acid secretion. *Eur. J. Clin. Invest.* 35, 469–475. (Visão geral útil sobre algumas novas direções do desenvolvimento de fármacos gastrintestinais)

Pertwee, R.G., 2001. Cannabinoids and the gastrointestinal tract. *Gut* 48, 859–867.

Yeomans, N.D., Tulassy, Z., Juhász, L., et al., 1998. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N. Engl. J. Med.* 338, 719–726.

Vômito

Andrews, P.L., Horn, C.C., 2006. Signals for nausea and emesis: implications for models of upper gastrointestinal diseases. *Auton. Neurosci.* 125, 100–115.

Hesketh, P.J., 2001. Potential role of the NK_1 receptor antagonists in chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Support. Care Cancer* 9, 350–354.

Hornby, P.J., 2001. Central neurocircuitry associated with emesis. *Am. J. Med.* 111, 106S–112S. (Ampla revisão do controle central do vômito)

Tramèr, M.R., Moore, R., Reynolds, D.J., McQuay, H.J., 1997. A quantitative systematic review of ondansetron in treatment of established postoperative nausea and vomiting. *Br. Med. J.* 314, 1088–1092.

Yates, B.J., Miller, A.D., Lucot, J.B., 1998. Physiological basis and pharmacology of motion sickness: an update. *Brain Res. Bull.* 5, 395–406. (Bom apanhado dos mecanismos que fundamentam a cinetose e seu tratamento)

Motilidade do trato gastrointestinal

De Las Casas, C., Adachi, J., Dupont, H., 1999. Travellers' diarrhoea. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 13, 1373–1378. (Artigo de revisão)

Gorbach, S.L., 1987. Bacterial diarrhoea and its treatment. *Lancet* II, 1378–1382.

O sistema biliar

Bateson, M.C., 1997. Bile acid research and applications. *Lancet* 349, 5–6.

Recursos úteis na web

<http://www.nathnac.org>. (Site da UK Health Protection Agency's National Travel Health Network and Centre. Esse site está dividido em duas partes: uma para pessoas leigas e outra para profissionais da saúde. Clique nesta última e entre em “Travellers' diarrhoea” como palavra-chave para pesquisar sobre informações atuais e recomendações)

30

O controle da glicemia e o tratamento farmacológico do diabetes mellitus

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Descreveremos neste capítulo o controle endócrino da glicemia exercido pelos hormônios pancreáticos, em especial pela *insulina*, mas também pelo *glucagon*, *somatostatina* e *amilina*, bem como pelos hormônios gastrintestinais (*incretinas*), especialmente o peptídeo *glucagon-símile 1* (GLP-1, do inglês, *glucagon-like peptide-1*) e o peptídeo inibidor gástrico (GIP, do inglês, *gastric inhibitory peptide*, também conhecido como peptídeo insulínico glicose-dependente). A segunda parte do capítulo é dedicada ao diabetes mellitus e ao seu tratamento com preparações de insulina (incluindo os análogos de insulina), e outros agentes hipoglicemiantes — *metformina*, *sulfonilureias*, *inibidores da α -glicosidase*, *glitazonas*, *miméticos das incretinas* de longa duração como a *exenatida*, e as *gliptinas*, as quais potencializam as incretinas por bloqueio de sua degradação.

INTRODUÇÃO

A insulina é o principal hormônio controlador do metabolismo intermediário. Seu efeito agudo mais evidente é o de reduzir os níveis de glicose no sangue. A redução (ou ausência) da secreção da insulina, frequentemente em conjunto com uma diminuição da sensibilidade à sua ação, fenômeno conhecido como “resistência à insulina”, o qual está intimamente associado à obesidade, provoca diabetes mellitus. Essa doença, reconhecida desde os tempos antigos, recebeu esse nome devido à produção de grandes volumes de urina contendo açúcar. A prevalência do diabetes tem aumentado rapidamente e está atingindo proporções epidêmicas (*pari passu* com a obesidade, Cap. 31), e suas consequências são catastróficas — em especial a aterosclerose (infarto do miocárdio e cerebral, amputações), a insuficiência renal, a neuropatia e a cegueira.

Descreveremos neste capítulo primeiramente o controle da glicemia. A segunda parte é dedicada ao diabetes mellitus e ao seu tratamento farmacológico.

CONTROLE DA GLICEMIA

A glicose é a fonte obrigatória de energia para o cérebro no adulto, e o controle fisiológico da glicemia reflete as necessidades de manter o aporte adequado de combustível em face de uma ingestão intermitente de alimentos e de uma demanda metabólica variável. Com a alimentação estão disponíveis quantidades de combustível superiores ao que é necessário imediatamente, e as calorias em excesso são armazenadas sob a forma de glicogênio ou gordura. Durante o jejum, essas reservas energéticas devem ser mobilizadas de uma forma altamente regulada. O hormônio regulador mais importante é a *insulina*, cujas ações são descritas a seguir. O aumento da glicemia estimula a secreção de insulina (Fig. 30.1), enquanto a redução da mesma reduz a secreção desse hormônio. O efeito da glicose na secreção de insulina depende de se a carga de glicose é administrada por via intravenosa ou por via oral. A glicose administrada por via oral é mais eficaz no estímulo da

secreção da insulina, pois estimula a liberação dos hormônios incretinas pelo intestino, os quais promovem secreção de insulina (Fig. 30.1). O efeito da glicose sobre a secreção de insulina está alterado nos pacientes portadores de diabetes (Fig. 30.2). A *hipoglicemia*, provocada pelo excesso de insulina, não apenas reduz a secreção de insulina como também estimula a secreção de uma série de hormônios “contrarreguladores”, incluindo o *glucagon*, a *epinefrina* (*adrenalina*) (Cap. 14) os *glicocorticoides* (Cap. 32) e o *hormônio do crescimento* (Cap. 32), todos eles promovendo aumento da glicemia. Seus principais efeitos sobre a captação de glicose e o metabolismo dos carboidratos são resumidos na Tabela 30.1 e comparados com aqueles exercidos pela insulina.

HORMÔNIOS DAS ILHOTAS PANCREÁTICAS

As ilhotas de Langerhans, a porção endócrina do pâncreas, contém quatro tipos principais de células secretoras de peptídeos: as células B (ou β) secretam *insulina*, as células A secretam *glucagon*, as células D secretam *somatostatina* e as células PP secretam *polipeptídeo pancreático* (cuja função permanece desconhecida). A parte central de cada ilhota contém principalmente células B, as quais são as predominantes, envoltas por um manto de células A intercaladas com células D ou células PP (Fig. 30.1). Além da insulina, as células B secretam um peptídeo denominado *peptídeo amiloide das ilhotas* ou *amilina*, o qual retarda o esvaziamento gástrico e se opõe à insulina ao estimular a quebra de glicogênio no músculo estriado, e o peptídeo C (ver adiante). O glucagon se opõe aos efeitos da insulina, aumentando a glicemia e estimulando a degradação de proteínas no músculo. A somatostatina inibe a secreção de insulina e de glucagon. Distribui-se amplamente fora do pâncreas e também é liberada pelo hipotálamo, inibindo a liberação de hormônio do crescimento pela hipófise (Cap. 32).

INSULINA

A insulina foi a primeira proteína cuja sequência de aminoácidos foi identificada (pelo grupo de Sanger em Cambridge, em 1955). Consiste em duas cadeias peptídicas (uma delas contendo 21 resíduos de aminoácidos e a outra, 30) ligadas por pontes dissulfeto.

SÍNTESE E SECREÇÃO

A exemplo de outros hormônios peptídicos (Cap. 19), a insulina é sintetizada como precursor (pré-pró-insulina) no retículo endoplasmático rugoso. A pré-pró-insulina é transportada ao complexo de Golgi, onde sofre clivagem proteolítica a pró-insulina e, em seguida, a insulina e a um fragmento de função incerta denominado peptídeo C.¹ A insulina e o peptídeo C são armazenados em grânulos nas células B e são normalmente secretados em conjunto por exocitose em quantidades equimo-

¹Não confundir com o peptídeo C-reativo, o qual é um reagente de fase aguda utilizado clinicamente como marcador inflamatório (Cap. 6).

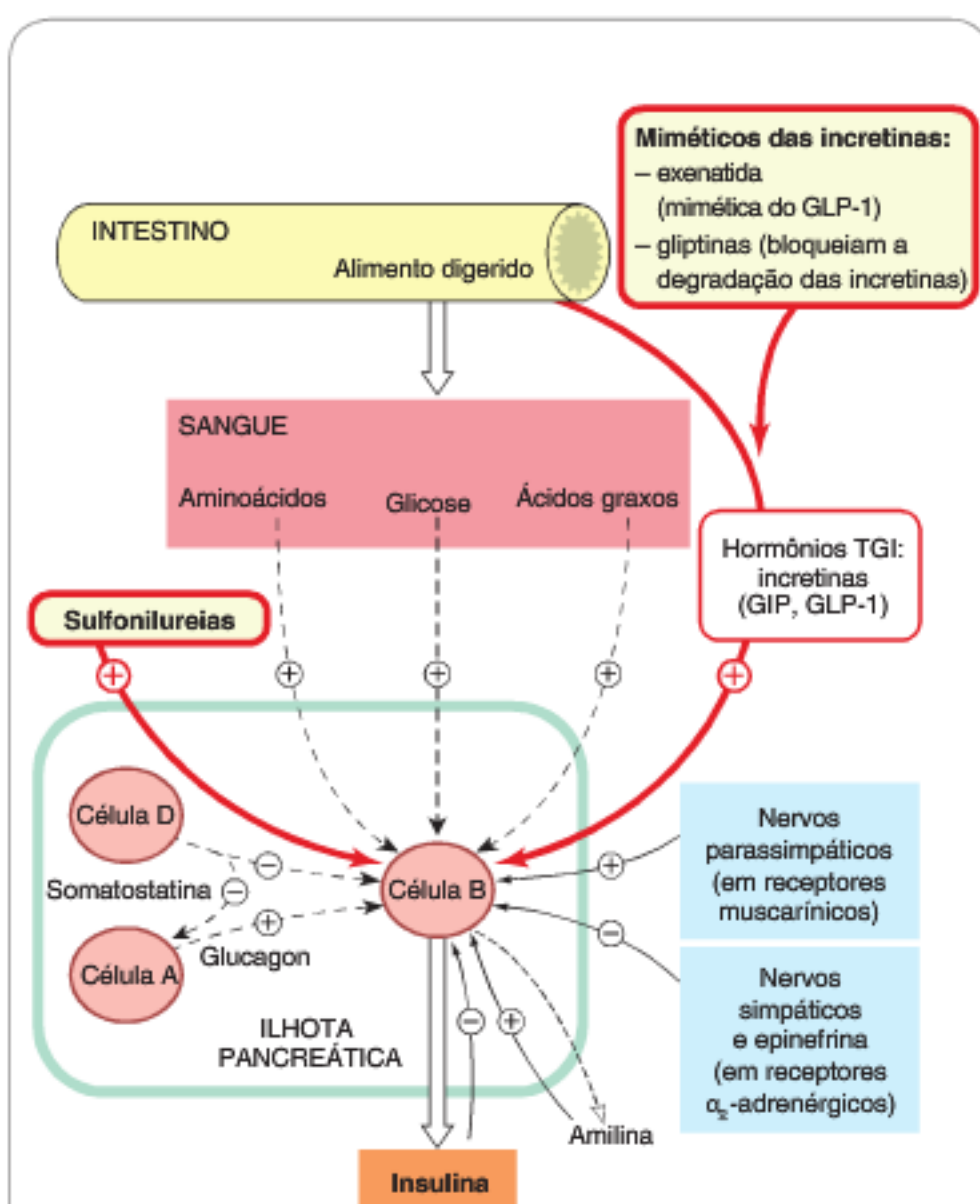


Fig. 30.1 Fatores que regulam a secreção de insulina. A glicemia é o fator mais importante. Os fármacos utilizados para estimular a secreção de insulina são mostrados nos quadros com bordas vermelhas. O glucagon potencializa a liberação de insulina, mas se opõe a alguns de seus efeitos periféricos e aumenta os níveis glicêmicos. GIP, peptídeo inibidor gástrico (*gastric inhibitory peptide*); TGI, trato gastrointestinal; GLP-1, peptídeo glucagon-símile-1 (*glucagon-like peptide-1*).

lares juntamente com quantidades menores e variáveis de pró-insulina.

O principal fator que controla a síntese e a secreção de insulina é a concentração de glicose no sangue (Fig. 30.1). As células B respondem tanto à concentração absoluta de glicose quanto à taxa de mudança do nível de glicemia. Outros estímulos fisiológicos à secreção de insulina incluem aminoácidos (principalmente arginina e leucina), ácidos graxos, o sistema nervoso parassimpático e *incretinas* (ver adiante). As principais incretinas são o *GLP-1* e o *GIP*. Farmacologicamente, as sulfonilureias (ver adiante) atuam promovendo liberação de insulina.

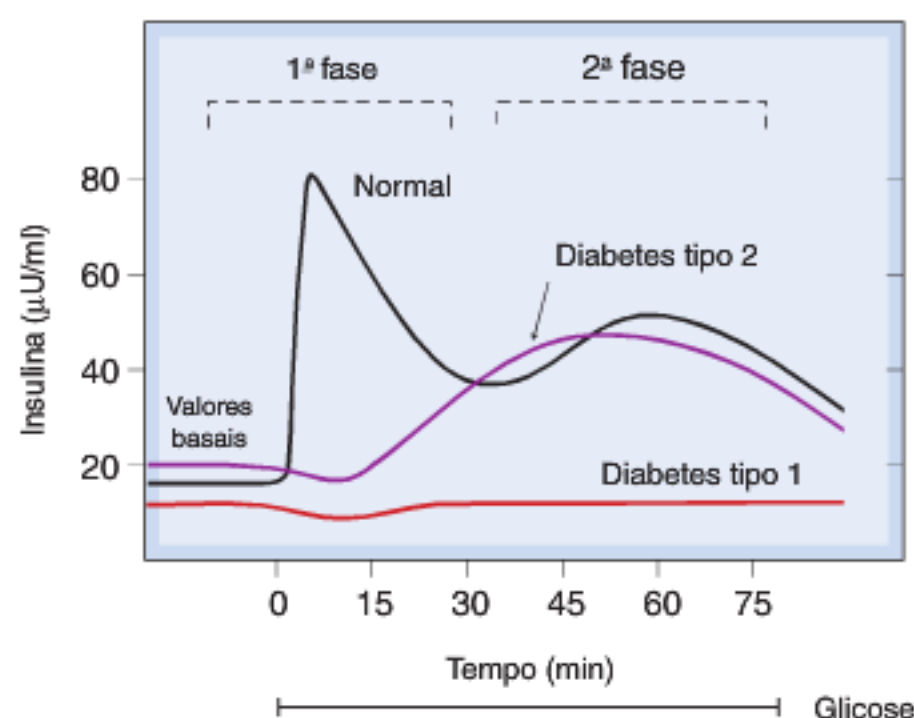


Fig. 30.2 Diagrama esquemático da liberação bifásica de insulina em resposta a uma infusão constante de glicose. A primeira fase está ausente no diabetes *mellitus* tipo 2 (não insulino-dependente), e ambas estão ausentes no diabetes *mellitus* tipo 1 (insulino-dependente). A primeira fase também é produzida por aminoácidos, sulfonilureias, glucagon e por hormônios do trato gastrointestinal. (Dados de Pfeifer et al. 1981 *Am J Med* 70: 579-588.)

Tabela 30.1 Efeito de hormônios sobre a glicemia

Hormônio	Principais ações	Principais estímulos para a secreção	Principal efeito
Principal hormônio regulador			
Insulina	↑ Captação de glicose ↑ Síntese de glicogênio ↓ Glicogenólise ↓ Gliconeogênese	Elevação aguda da glicemia Incretinas (GIP e GLP-1)	↓ Glicemia
Principais hormônios contrarreguladores			
Glucagon	↑ Glicogenólise ↑ Gliconeogênese	Hipoglicemia (<i>i.e.</i> , glicemia < 3 mmol/l), (p. ex., com exercício, estresse, refeições com elevado teor de proteína) etc.	↑ Glicemia
Epinefrina (adrenalina)	↑ Glicocorticoides		
Glicocorticoides	↓ Captação de glicose ↑ Gliconeogênese ↓ Captação e utilização de glicose		
Hormônio do crescimento	↓ Captação de glicose		

Tabela 30.2 Efeitos da insulina sobre o metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas

Tipo de metabolismo	Células hepáticas	Células adiposas	Músculo
Metabolismo de carboidratos	↓ Gliconeogênese ↓ Glicogenólise ↑ Glicólise ↑ Glicogênese	↑ Captação de glicose ↑ Síntese de glicerol	↑ Captação de glicose ↑ Glicólise ↑ Glicogênese
Metabolismo lipídico	↑ Lipogênese ↓ Lipólise	↑ Síntese de triglicerídeos ↑ Síntese de ácidos graxos ↓ Lipólise	—
Metabolismo proteico	↓ Degradação de proteínas	—	↑ Captação de aminoácidos ↑ Síntese de proteínas

Há uma liberação basal constante de insulina e também uma resposta a um aumento nos níveis de glicose no sangue. Essa resposta possui duas fases: uma fase inicial rápida que reflete a liberação do hormônio armazenado, e uma fase tardia mais lenta que reflete a liberação contínua do hormônio armazenado e a síntese de novo hormônio (Fig. 30.2). A resposta encontra-se alterada no diabetes *mellitus*, conforme será discutido adiante.

Os canais de potássio sensíveis ao ATP (K_{ATP} ; Cap. 4) determinam o potencial de repouso da membrana nas células B. A glicose entra nas células B através de um transportador de membrana denominado Glut-2, e seu metabolismo subsequente via glicoquinase (enzima que limita a velocidade e que age como “sensor de glicose”, vinculando a secreção de insulina à glicose extracelular) e glicólise aumenta as concentrações intracelulares de ATP. Isso bloqueia os canais K_{ATP} , promovendo despolarização da membrana e abertura dos canais de cálcio dependentes de voltagem, levando a um influxo de Ca^{2+} . O consequente aumento nas concentrações citoplasmáticas de Ca^{2+} induz a secreção de insulina, mas apenas na presença de mensageiros amplificadores, que incluem o diacilglicerol, ácido araquidônico não esterificado (o qual facilita a entrada de quantidades adicionais de Ca^{2+}), e os produtos do ácido araquidônico produzidos pela 12-lipo-oxigenase (principalmente o ácido 12-*S*-hidroxieicosatetraenoico ou 12-*S*-HETE; Cap. 17). As fosfolipases são comumente ativadas pelo Ca^{2+} , porém o ácido araquidônico livre é liberado nas células B por uma fosfolipase A_2 sensível ao ATP e insensível ao Ca^{2+} (ASCI, do inglês, *ATP-sensitive, Ca²⁺-insensitive*). Consequentemente, nas células B, tanto a entrada de Ca^{2+} como a produção de ácido araquidônico são operadas pelo ATP, estabelecendo um vínculo entre o estado energético da célula com a secreção de insulina.

A liberação de insulina é inibida pelo sistema nervoso simpático (Fig. 30.1). A epinefrina eleva a glicemia através da inibição da liberação de insulina (via receptores α_2 -adrenérgicos) e por promover glicogenólise através dos receptores β_2 no músculo estriado e no fígado. Diversos peptídeos, incluindo a somatostatina, a galanina (um ativador endógeno dos canais K_{ATP}) e a amilina também inibem a secreção de insulina.

Cerca de um quinto da insulina armazenada no pâncreas de um ser humano adulto é secretado diariamente. A insulina circulante pode ser mensurada por imunoensaio, porém esse método pode fornecer resultados superestimados, visto que muitos anticorpos fazem reação cruzada com a pró-insulina e com seus produtos de degradação menos ativos. A concentração plasmática de insulina após uma noite de jejum é de cerca de 20-50 pmol/l. A concentração plasmática de insulina está reduzida nos pacientes portadores de diabetes *mellitus* tipo 1 (insulino-dependente) (ver adiante), e acentuadamente elevada nos pacientes portadores de *insulinomas* (tumores funcionantes raros das células B), assim como o peptídeo C,

o qual é liberado concomitantemente.² Também está elevada na obesidade e em outros estados de resistência a insulina com valores glicêmicos normais.

EFEITOS

A insulina é o principal hormônio que controla o metabolismo intermediário, exercendo efeitos sobre o fígado, gordura e músculo (Tabela 30.2). É um *hormônio anabólico*: seu efeito global consiste em conservar os combustíveis energéticos ao facilitar a captação e o armazenamento de glicose, aminoácidos e lipídeos após uma refeição. Agudamente, ela promove redução da glicemia. Por conseguinte, uma queda dos níveis de insulina no plasma promove elevação da glicemia. As vias bioquímicas através das quais a insulina exerce seus efeitos são resumidas na Figura 30.3, e os aspectos moleculares de seus mecanismos são discutidos mais adiante.

A insulina influencia o metabolismo da glicose na maioria dos tecidos, principalmente o fígado, onde ela inibe a glicogenólise (degradação do glicogênio) e a gliconeogênese (síntese de glicose a partir de substratos não glicídicos) e, ao mesmo tempo, estimula a síntese de glicogênio. A insulina também aumenta a utilização de glicose (glicólise), mas o efeito global é o de aumentar as reservas hepáticas de glicogênio.

Diferentemente do que ocorre no fígado, no músculo a captação de glicose é lenta e é o passo que limita a velocidade do metabolismo dos carboidratos. Os principais efeitos da insulina são aumentar o transporte facilitado de glicose através do receptor denominado Glut-4 e estimular a síntese de glicogênio e a glicólise.

Além do músculo, a insulina também aumenta a captação de glicose através do Glut-4 no tecido adiposo, estimulando o metabolismo da glicose. Um dos principais produtos finais do metabolismo da glicose no tecido adiposo é o glicerol, o qual é esterificado com ácidos graxos para formar os triglicerídeos, afetando, dessa forma, o metabolismo dos lipídeos (ver adiante e Tabela 30.2).

A insulina aumenta a síntese de ácidos graxos e de triglicerídeos no tecido adiposo e no fígado. Ela inibe a lipólise, em parte, através da desfosforilação — e consequente inativação — das lipases (Tabela 30.2). A insulina também inibe os efeitos

²A insulina injetável não contém peptídeo C, proporcionando, dessa forma, um meio de distinção entre a insulina endógena e a exógena. O fato é utilizado para diferenciar o insulinoma (um tumor secretante de insulina responsável por elevados níveis circulantes de insulina, juntamente com altos níveis de peptídeo C) da injeção sub-reptícia de insulina (nível elevado de insulina, porém com níveis normais ou baixos de peptídeo C). A indução deliberada de hipoglicemia por autoinjeção de insulina é uma manifestação bem reconhecida, apesar de incomum, de distúrbio psiquiátrico, particularmente em profissionais da área de saúde — e também tem sido utilizada em assassinatos.

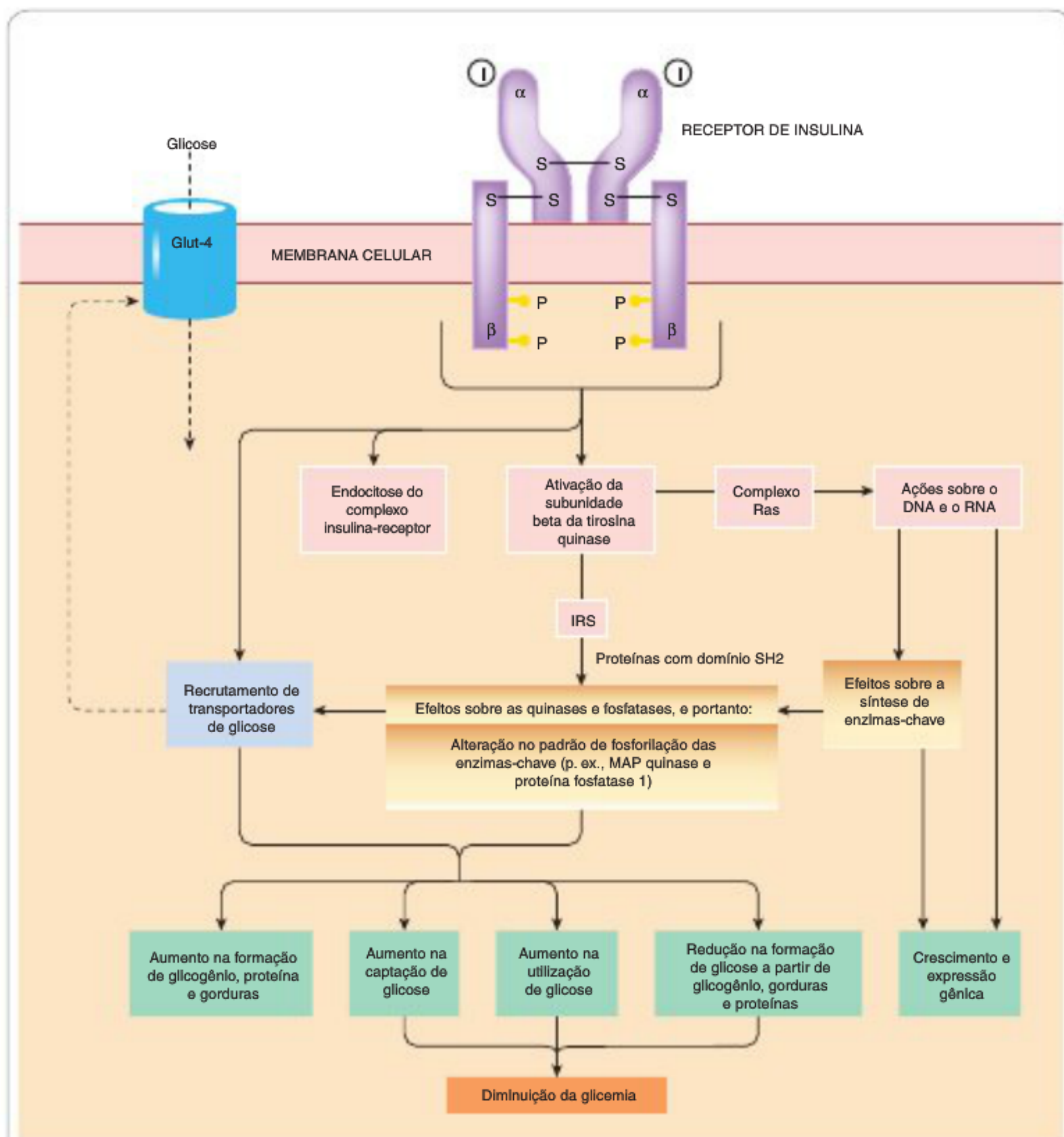


Fig. 30.3 Vias de sinalização da insulina. I, insulina; Glut-4, um transportador de glicose sensível à insulina presente em células musculares e adiposas; IRS, substrato do receptor de insulina (*insulin receptor substrate*) (diversas formas: 1-4).

lipolíticos da epinefrina, do hormônio do crescimento e do glucagon, opondo-se às suas ações sobre a adenilil ciclase.

A insulina estimula a captação de aminoácidos pelo músculo e aumenta a síntese proteica. Ela também diminui o catabolismo das proteínas e inibe a oxidação de aminoácidos no fígado.

Outros efeitos metabólicos da insulina incluem o transporte para o interior das células de K^+ , Ca^{2+} , nucleosídeos e de fosfato inorgânico.³

³Essa ação sobre o K^+ é utilizada no tratamento de emergência da hipercalcemia através da administração intravenosa de glicose com insulina (Cap. 28).

Efeitos da insulina em longo prazo

Além de seus rápidos efeitos sobre o metabolismo exercidos através da alteração da atividade de enzimas e de proteínas transportadoras, a insulina possui ações em longo prazo que ocorrem pela alteração na síntese de enzimas. É um importante hormônio anabólico durante o desenvolvimento fetal. Ela estimula a proliferação celular e está envolvida no crescimento e desenvolvimento somático e visceral.

As ações mitogênicas da insulina representam uma grande preocupação no desenvolvimento de análogos da insulina, visto que esses agentes são planejados para uso em longo prazo; a **insulina glargina** (um análogo amplamente utilizado; ver adiante) é seis a oito vezes mais mitogênico do que a insulina

humana, e células de câncer de mama em cultura se proliferam em resposta a concentrações próximas àsquelas utilizadas na terapêutica com esse análogo *in vitro*, todavia não há informação se existe alguma comparação clinicamente significativa *in vivo*. Além disso, ratos que receberam análogos de insulina de longa duração desenvolveram tumores mamários.

MECANISMO DE AÇÃO

A insulina liga-se a um receptor específico presente na superfície de suas células-alvo. O receptor é um grande complexo glicoproteico transmembrana que pertence à família dos receptores tipo 3 acoplados à tirosina quinase (Cap. 3) e consiste em duas subunidades α e duas subunidades β (Fig. 30.3). Os receptores ocupados se agregam em grupos os quais são subsequentemente internalizados em vesículas, resultando em uma modulação negativa da via. A insulina internalizada é degradada no interior dos lisossomos, enquanto os receptores são reciclados e retornam para a membrana plasmática.

▼ Os mecanismos de transdução de sinais que associam a ligação do receptor aos efeitos biológicos da insulina são complexos. A autofosforilação do receptor — o primeiro passo da transdução do sinal — ocorre em consequência de dimerização, o que permite que cada receptor fosforile o outro, conforme explicado no Capítulo 3. As proteínas tipo *substrato do receptor da insulina* (IRS, do inglês, *insulin receptor substrate*) sofrem rápida fosforilação da tirosina especificamente em resposta à insulina e ao fator de crescimento insulina-símile 1, mas não a outros fatores de crescimento. O substrato mais bem caracterizado é o IRS-1, com 22 resíduos de tirosina, os quais são potenciais sítios de fosforilação. Ele interage com proteínas que contêm um domínio denominado SH2 (Cap. 3, Fig. 3.15), transmitindo adiante o sinal da insulina. Camundongos nocaute com deficiência de IRS-1 são hiporresponsivos à insulina (resistência à insulina), todavia os mesmos não se tornam diabéticos devido à acentuada compensação das células B que promovem aumento da secreção de insulina. Por outro lado, camundongos que não expressam IRS-2 não conseguem compensar e desenvolvem diabetes franco, o que implica o gene do IRS-2 como um gene candidato para o diabetes tipo 2 humano (as proteínas IRS são revisadas por Lee & White, 2004). A ativação da fosfatidilinositol 3-quinase pela interação do seu domínio SH2 com o IRS fosforilado possui diversos efeitos importantes, incluindo o recrutamento de transportadores de glicose (Glut-4) sensíveis à insulina a partir do complexo de Golgi para a membrana plasmática no músculo e nas células do tecido adiposo. As ações em longo prazo da insulina estão associadas a efeitos sobre o DNA e o RNA, os quais são mediados, pelo menos em parte, pelo complexo de sinalização Ras. A Ras é uma proteína que regula o crescimento celular e os ciclos entre uma forma ativa ligada ao GTP e uma forma inativa ligada ao GDP (Caps. 3 e 55). A insulina desloca o equilíbrio a favor da forma ativa e desencadeia uma cascata de fosforilação que resulta na ativação da proteína quinase ativada por mitógeno (MAP-quinase), a qual, por sua vez, ativa diversos fatores de transcrição nucleares, levando à expressão de genes que estão envolvidos tanto com o crescimento celular quanto com o metabolismo intermediário. A regulação da taxa de transcrição do RNAm pela insulina fornece um importante meio de modular a atividade enzimática.

O uso da insulina para tratamento do diabetes *mellitus* é discutido adiante.

GLUCAGON

SÍNTESE E SECREÇÃO

O glucagon é um polipeptídeo de cadeia única composto de 21 resíduos de aminoácidos, sintetizado principalmente nas células A das ilhotas, porém também pode ser produzido no trato gastrointestinal superior. Possui uma homologia considerável com outros hormônios do trato gastrointestinal, incluindo a secretina, o peptídeo intestinal vasoativo e o GIP (Cap. 29).

Um dos principais estímulos fisiológicos à secreção de glucagon é a concentração de aminoácidos no plasma, em particular a L-arginina. Por conseguinte, a ingestão de uma refeição rica em proteínas é acompanhada de aumento na secreção, todavia,

comparado com a insulina, ocorre uma alteração relativamente pequena nas concentrações de glucagon ao longo do dia. A secreção de glucagon é estimulada por baixas concentrações de glicose e de ácidos graxos no plasma e inibida por elevadas concentrações dos mesmos. A atividade nervosa simpática e a epinefrina circulante estimulam a liberação de glucagon através dos receptores β -adrenérgicos. A atividade nervosa parassimpática também eleva a secreção, enquanto a somatostatina, liberada pelas células D adjacentes às células A secretoras de glucagon na periferia das ilhotas, inibe a liberação de glucagon.

EFEITOS

O glucagon eleva a glicemia e promove degradação da gordura e de proteínas. Ele age sobre receptores acoplados à proteína G específicos estimulando a adenilil ciclase, e, por conseguinte, seus efeitos são, de alguma forma, semelhantes àqueles exercidos pela epinefrina por ligação a receptores β -adrenérgicos. No entanto, diferentemente da epinefrina, seus efeitos metabólicos são mais pronunciados do que suas ações cardiovasculares. O glucagon é proporcionalmente mais ativo sobre o fígado, enquanto os efeitos metabólicos da epinefrina são mais pronunciados no músculo e no tecido adiposo. O glucagon estimula a degradação de glicogênio e a gliconeogênese, e inibe a síntese de glicogênio e a oxidação da glicose. Dessa forma, suas ações metabólicas sobre os tecidos-alvo são opostas àsquelas exercidas pela insulina. O glucagon eleva a frequência e a força de contração do coração, embora de forma menos marcante do que a epinefrina.

As indicações clínicas do glucagon estão resumidas no quadro clínico.

SOMATOSTATINA

A somatostatina é secretada pelas células D das ilhotas. É também produzida no hipotálamo, onde age inibindo a libera-

O pâncreas endócrino e a glicemia



- As ilhotas de Langerhans secretam insulina pelas células B (ou β), glucagon pelas células A e somatostatina pelas células D.
- Muitos fatores estimulam a secreção de insulina, sendo a glicemia o principal deles. As incretinas, principalmente o GIP e o GLP-1, secretados respectivamente pelas células K e L no intestino, são também fatores importantes.
- A insulina exerce ações metabólicas essenciais como hormônio de armazenamento de combustível e também afeta o crescimento e a diferenciação celular. Ela reduz a glicemia através de:
 - aumento da captação de glicose pelo músculo e pelo tecido adiposo através do Glut-4
 - aumento da síntese de glicogênio
 - diminuição da gliconeogênese
 - redução da degradação de glicogênio.
- O glucagon é um hormônio de mobilização de fontes energéticas que estimula a gliconeogênese e a glicogenólise, bem como a lipólise e a proteólise. Ele eleva a glicemia e também aumenta a força de contração do coração.
- O diabetes *mellitus* é uma doença metabólica crônica caracterizada por hiperglicemia. Existem dois tipos principais:
 - tipo 1 (insulino-dependente), com deficiência absoluta de insulina
 - tipo 2 (não insulino-dependente), com deficiência relativa de insulina associada a uma redução da sensibilidade à sua ação (resistência à insulina).

Usos clínicos do glucagon

- O **glucagon** pode ser administrado por via intramuscular ou subcutânea, bem como por via intravenosa.
- Tratamento da **hipoglicemia** em pacientes inconscientes (os quais não conseguem ingerir líquidos); diferentemente da glicose intravenosa, ele pode ser administrado por indivíduos que não são médicos (p. ex., cônjuge ou equipe da ambulância). É útil quando há dificuldade em se obter um acesso venoso.
- Tratamento da **insuficiência cardíaca aguda** desencadeada por antagonistas dos receptores β -adrenérgicos.

ção de hormônio do crescimento (Cap. 32). Na ilhota, ela inibe a liberação de insulina e de glucagon. A **octreotida** é um análogo da somatostatina de ação prolongada. Ela inibe a secreção de diversos hormônios, e é utilizada clinicamente para o alívio de sintomas de vários tumores endócrinos gastroenteropancreáticos incomuns, bem como para o tratamento da acromegalia⁴ (distúrbio endócrino causado por um tumor funcionante das células que secretam o hormônio da adeno-hipófise; Cap. 32).

AMILINA (POLIPEPTÍDEO AMILOIDE DAS ILHOTAS)

▼ O termo *amilóide* se refere aos depósitos de proteína amorfa presentes em diferentes tecidos que ocorrem em uma variedade de doenças, incluindo diversas doenças neurodegenerativas (Cap. 39). São observados depósitos amilóides no pâncreas de pacientes portadores de diabetes *mellitus*, embora não se saiba se isso é funcionalmente importante. O principal componente do amiloide pancreático é um peptídeo que contém 37 resíduos de aminoácidos, conhecido como polipeptídeo amiloide das ilhotas ou amilina. A amilina é armazenada juntamente com a insulina nos grânulos secretores das células B e é cossecretada com a mesma. A amilina retarda o esvaziamento gástrico. A sua presença em concentrações superiores às fisiológicas estimula a degradação de glicogênio a lactato no músculo estriado. A amilina também inibe a secreção de insulina (Fig. 30.1). Relaciona-se estruturalmente com a calcitonina (Cap. 35) e exerce efeitos modestos similares aos da calcitonina sobre o metabolismo do cálcio e sobre a atividade dos osteoclastos. A amilina é também cerca de 50% idêntica ao peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP, Cap. 19), e a administração de elevadas doses intravenosas promove vasodilatação, presumivelmente causada por uma ação sobre os receptores do CGRP. Permanece controverso se a amilina possui um papel no controle fisiológico do metabolismo da glicose, todavia há um grande interesse no potencial terapêutico dos agonistas da amilina (como a **pranlintida**, um análogo com três substituições de prolina que reduzem a sua tendência a sofrer agregação em fibrilas insolúveis) — para uma revisão sobre o assunto, consultar Schmitz *et al.* (2004).

INCRETINAS

Na década de 1930, La Barre sugeriu que a secretina bruta continha dois princípios ativos: a “excretina”, a qual estimulava o pâncreas exócrino, e a “incretina”, a qual estimulava a liberação de insulina. Ele propôs que a incretina seria uma possível molécula para tratamento do diabetes. A “excretina” não se tornou popular (talvez pelo fato de que, pelo menos ao ouvido anglo-saxão, o nome se assemelhe a outras funções corporais), todavia o termo “incretina” se tornou cada vez mais forte, e cerca de 80 anos após seu surgimento foram liberados para uso médico diversos fármacos que agem com base nas

incretinas (ver adiante). Foi comprovado que a ação das incretinas se deve aos hormônios peptídicos liberados pelo intestino, principalmente o *peptídeo insulínico glucagon-símile* (GIP, do inglês, *glucagon-like insulinotropic peptide*) e o *peptídeo glucagon-símile-1* (GLP-1, do inglês, *glucagon-like peptide-1*). Ambos são membros da superfamília dos peptídeos semelhantes ao glucagon (Cap. 19). O GIP é um peptídeo que contém 42 aminoácidos que é armazenado e secretado pelas células K enteroendócrinas no duodeno e no jejuno proximal. O GLP-1 é secretado pelas células L, as quais apresentam uma distribuição mais disseminada ao longo do intestino, incluindo o íleo, o cólon, bem como as porções mais proximais. São secretadas duas formas de GLP-1 após uma refeição: GLP-1(7-37) e GLP-1(7-36) amida; ambas as formas possuem potência semelhante. A maior parte da atividade circulante é devida ao GLP-1(7-36) amida. A liberação de GIP e de GLP-1 pelo alimento ingerido gera um estímulo precoce à liberação de insulina antes que a glicose absorvida ou outros produtos da digestão atinjam as células da ilhota pelo sangue que circula no sistema porta (Fig. 30.1). Além de estimularem a secreção de insulina, ambos os hormônios inibem a secreção pancreática de glucagon e retardam a taxa de absorção do alimento digerido através da redução do esvaziamento gástrico. Eles também estão implicados no controle da ingesta alimentar, alterando o apetite e a saciedade (Cap. 31). Os efeitos do GIP e do GLP-1 são rapidamente interrompidos pela enzima dipeptidil peptidase-4 (DPP-4). Essa enzima é uma glicoproteína de membrana com uma especificidade relativamente ampla por seus substratos — tem sido envolvida na supressão de tumores malignos (p. ex., Wesley *et al.*, 2005).

DIABETES MELLITUS

O diabetes *mellitus* é um distúrbio metabólico crônico caracterizado por elevadas concentrações de glicose no sangue — hiperglicemia (glicose plasmática de jejum $> 7,0$ mmol/l, ou glicose plasmática $> 11,1$ mmol/l, 2 horas após uma refeição) — causadas por deficiência de insulina, frequentemente combinada com resistência à insulina. A hiperglicemia ocorre devido à liberação descontrolada de glicose pelo fígado associada a uma redução na captação de glicose pelo músculo esquelético, com redução da síntese de glicogênio. Quando é ultrapassado o limiar para absorção renal de glicose, ocorre perda de glicose pela urina (glicosúria), causando diurese osmótica (poliúria), a qual, por sua vez, provoca desidratação, sede e aumento da ingestão hídrica (polidipsia). A deficiência de insulina provoca emagrecimento devido a um aumento de degradação e a uma redução da síntese de proteínas. A cetoacidose diabética é uma emergência aguda. Essa condição ocorre na ausência de insulina, devido a uma degradação acelerada das gorduras em acetil-CoA, que, na ausência de metabolismo aeróbio dos carboidratos, é convertida em acetoacetato e β -hidroxibutirato (que provocam acidose) e acetona (uma cetona).

Diversas complicações surgem como consequência das alterações metabólicas do diabetes, frequentemente ao longo de anos. Muitas dessas alterações resultam de doença dos vasos sanguíneos, sejam eles de grande calibre (doença macrovascular) ou de pequeno calibre (microangiopatia). A disfunção do endotélio vascular (Cap. 22) é um evento crítico e precoce no desenvolvimento das complicações vasculares. Os radicais livres derivados do oxigênio, a proteína quinase C e produtos não enzimáticos da glicose e da albumina, denominados *produtos terminais de glicação avançada* (AGE, do inglês, *advanced glycation end products*) têm sido envolvidos nessa disfunção. A doença macrovascular consiste em aterosclerose acelerada (Cap. 23) e suas complicações trombóticas (Cap. 24), as quais são mais comuns e mais graves em pacientes diabéticos. A microangiopatia é uma característica distinta do diabetes *mellitus* e afeta particularmente a retina, os rins e os nervos periféricos. O diabetes *mellitus* constitui a causa mais comum de insuficiência renal crônica, que representa por si só um grande problema e que cresce rapidamente, cujos custos para a sociedade, bem como para o paciente, são enormes. A coe-

⁴A octreotida é utilizada em curto prazo previamente à cirurgia de tumor da hipófise, ou enquanto se aguarda o efeito da radioterapia do tumor, ou ainda em casos em que outros tratamentos não foram eficazes.

xistência de hipertensão promove dano renal progressivo, e o tratamento da hipertensão retarda a progressão da nefropatia diabética e reduz o risco de infarto do miocárdio. Os inibidores da enzima conversora de angiotensina ou os antagonistas do receptor da angiotensina (Cap. 22) são mais eficazes na prevenção da nefropatia diabética do que outros agentes anti-hipertensivos, talvez porque impeçam os efeitos fibroproliferativos da angiotensina II e da aldosterona.

A neuropatia diabética⁵ está associada ao acúmulo de metabólitos osmoticamente ativos da glicose produzidos pela ação da aldose redutase, porém os inibidores da aldose redutase não são eficazes como agentes terapêuticos (consultar Chung & Chung, 2005 para uma revisão sobre o assunto).

Existem dois tipos principais de diabetes *mellitus*:

1. **Diabetes tipo 1** (previamente conhecido como diabetes *mellitus* insulino-dependente – DMID – ou diabetes de início juvenil).
2. **Diabetes tipo 2** (previamente conhecido como diabetes *mellitus* não insulino-dependente – DMNID – ou diabetes de início na maturidade).

O diabetes tipo 1 caracteriza-se por uma deficiência absoluta de insulina que resulta de uma destruição autoimune das células B pancreáticas. Caso não seja iniciado o tratamento com insulina, esses pacientes acabam morrendo devido ao desenvolvimento de cetoacidose diabética.

▼ Os pacientes portadores de diabetes tipo 1 são em geral jovens (crianças ou adolescentes) e não são obesos quando desenvolvem pela primeira vez os sintomas. Existe uma predisposição hereditária, com incidência dez vezes maior em parentes de primeiro grau de um caso índice, e foram constatadas fortes associações a determinados antígenos de histocompatibilidade (tipos HLA). Estudos realizados em gêmeos idênticos demonstraram que indivíduos geneticamente predispostos devem também ser expostos a um fator ambiental como uma infecção viral (p. ex., infecção pelo coxsackievírus ou pelo echovírus). A infecção viral pode lesar as células B pancreáticas e expor antígenos que deflagram um processo autoimune que se autoperpetua. O paciente só se torna francamente diabético quando mais de 90% das células B pancreáticas foram destruídas. Essa história natural do diabetes fornece uma tentadora possibilidade de intervenção no estágio pré-diabético, e diversas estratégias foram discutidas, incluindo o uso de imunossuppressores, a terapia precoce com insulina, o uso de antioxidantes, nicotinamida e muitas outras. Até o momento todas as tentativas foram decepcionantes, mas esse campo de pesquisa permanece altamente ativo.

O diabetes tipo 2 é acompanhado tanto de resistência à insulina (a qual precede a manifestação franca da doença) como de comprometimento da secreção de insulina, ambos importantes na sua patogenia. Esses pacientes são frequentemente obesos e, em geral, a doença se manifesta na vida adulta, sendo que a incidência aumenta progressivamente com a idade, à medida que declina a função das células B. A princípio, o tratamento inicial consiste em dieta, muito embora habitualmente o uso de fármacos hipoglicemiantes orais se torne necessário, e cerca de um terço dos pacientes acaba necessitando de insulina. Estudos prospectivos demonstraram uma deterioração inexorável do controle do diabetes⁶ no decorrer dos anos.

A secreção de insulina nas duas formas de diabetes é mostrada esquematicamente na Figura 30.2, e comparada com a resposta normal.

⁵A neuropatia (“doença dos nervos”) provoca disfunção das fibras nervosas periféricas, as quais podem ser motoras, sensitivas ou autônomas. A neuropatia diabética frequentemente causa parestesia cuja distribuição tem um padrão semelhante a uma meia, que é provocada por dano às fibras sensitivas. A neuropatia autonômica provoca hipotensão postural e disfunção erétil.

⁶O controle do diabetes não é facilmente estimado pela determinação da glicemia, devido à sua acentuada variabilidade. Em vez disso, determinam-se os níveis de hemoglobina glicada (hemoglobina A_{1c}). Essa medida fornece uma mensuração integrada do controle glicêmico ao longo do período de vida do eritrócito: aproximadamente 120 dias.

Existem diversas outras formas menos comuns de diabetes *mellitus* além das duas principais formas descritas previamente, e a hiperglicemia pode ser também um efeito adverso clinicamente importante de diversos fármacos, incluindo glicocorticoides (Cap. 32), diuréticos tiazídicos em doses elevadas (Cap. 28) e diversos inibidores de proteases utilizados no tratamento da infecção pelo HIV (Cap. 51).

TRATAMENTO DO DIABETES MELLITUS

A insulina é essencial para o tratamento do diabetes tipo 1 e é um importante componente do tratamento de muitos pacientes portadores do tipo 2 da doença.

▼ Durante muitos anos assumiu-se, como ato de fé, que a normalização da glicose plasmática pudesse evitar as complicações do diabetes. O estudo The Diabetes Control and Complications Trial (American Diabetes Association, 1993) demonstrou que essa fé era justificada: pacientes portadores de diabetes tipo 1 foram aleatoriamente alocados em grupos submetidos ao tratamento convencional ou ao tratamento intensivo. A média da concentração de glicose no sangue em jejum foi 2,8 mmol/l menor no grupo tratado de forma intensiva, cujos pacientes tiveram uma redução significativa na ocorrência e na progressão de retinopatia, nefropatia e neuropatia ao longo de um período de 4 a 9 anos. Esses benefícios superaram um aumento de três vezes no número de crises hipoglicêmicas e um moderado ganho excessivo de peso. O UK Prospective Diabetes Study demonstrou que a redução da pressão arterial melhora acentuadamente os desfechos no diabetes tipo 2. A normalização da glicemia não foi atingida mesmo nos pacientes tratados de forma intensiva. O controle metabólico mais adequado melhorou os desfechos, todavia (diferentemente do que ocorreu com a redução da pressão arterial) a magnitude desse benefício foi decepcionante e foi apenas estatisticamente significativa para as complicações microvasculares. No acompanhamento em longo prazo, os pacientes desse estudo que foram alocados para receberem o tratamento intensivo continuaram a obter melhores desfechos do que aqueles tratados apenas com dieta (apesar de o controle do diabetes se tornar similar nos dois grupos após ter se encerrado o período cego do estudo), sugerindo que o controle precoce do diabetes (dentro dos 12 primeiros anos após o diagnóstico) é importante (Holman *et al.*, 2008). Por outro lado, estudos sobre o controle intensivo realizados mais tardiamente no curso da doença têm sido decepcionantes, sendo que o risco de hipoglicemia sobrepõe quaisquer benefícios do tratamento intensivo.

As metas realistas nos pacientes portadores de diabetes tipo 2 são geralmente menos ambiciosas do que as dos pacientes portadores de diabetes tipo 1 mais jovens. A dieta constitui a base do tratamento (embora com tendência a falhas), em conjunto com a realização de exercícios físicos. Fármacos orais são utilizados para controlar os sintomas da hiperglicemia, bem como para limitar as complicações microvasculares e, para isso, são introduzidos precocemente. É essencial a introdução de medidas dietéticas e de estatinas para a prevenção da doença ateromatosa (Cap. 24). Os detalhes do controle dietético e do tratamento de complicações específicas do diabetes estão além dos objetivos deste livro. Foi demonstrado que alguns fármacos novos (glitazonas e fármacos que mimetizam ou potencializam as incretinas) reduzem os níveis de hemoglobina glicada (tipicamente entre 0,5 e 1 ponto percentual), no entanto seus efeitos sobre os desfechos clínicos (se é que exercem algum efeito), como as complicações do diabetes, permanecem desconhecidos.

TRATAMENTO COM INSULINA

Os efeitos da insulina e seus mecanismos de ação foram descritos anteriormente. Aqui serão descritos os aspectos farmacocinéticos e os efeitos adversos, ambos os quais são de suma importância na sua aplicação terapêutica. Antigamente, a insulina para uso clínico era de origem porcina ou bovina, porém atualmente ela é quase inteiramente humana (produzida pela tecnologia do DNA recombinante). As insulinas de origem animal são capazes de suscitar uma resposta imunológica, problema que pode ser evitado com o uso de insulina humana recombinante. Muito embora a insulina recombinante seja mais consistente no que refere à qualidade do que as insulinas extraídas do pâncreas de animais recém-abatidos, as doses ainda são quantificadas em termos de unidades de atividade, com as quais médicos e pacientes são familiares, em detrimento das unidades de massa.

Aspectos farmacocinéticos e preparações de insulina

A insulina é degradada no trato gastrointestinal, de forma que deve ser administrada por via parenteral — geralmente por via subcutânea, mas também por via intravenosa ou intramuscular em situações de emergência. Insulina por via intraperitoneal é utilizada em pacientes diabéticos portadores de insuficiência renal em estágio terminal, tratados com diálise peritoneal ambulatorial. Existe absorção de insulina pelos pulmões, no entanto a formulação de insulina em aerossol foi retirada do mercado para uso terapêutico. Outras abordagens em potencial incluem a incorporação de insulina em microesferas de polímero biodegradável como uma formulação de liberação lenta, e sua encapsulação com uma lectina em uma membrana permeável à glicose.⁷ Uma vez absorvida, a insulina possui uma meia-vida de eliminação de aproximadamente 10 minutos. É inativada enzimaticamente no fígado e no rim, e 10% são eliminados na urina. A presença de comprometimento renal reduz as necessidades de insulina.

Um dos principais problemas no uso da insulina consiste em evitar as amplas flutuações observadas nas concentrações plasmáticas e, conseqüentemente, na glicemia. Diferentes formulações variam em relação ao tempo de pico de efeito e em relação à duração da ação. A *insulina solúvel* produz um efeito rápido e pouco duradouro. As preparações de ação mais prolongadas são produzidas através da precipitação da insulina com protamina ou com zinco, formando, com isso, cristais sólidos amorfos finamente divididos ou relativamente insolúveis, que são injetados como suspensão a partir da qual a insulina é lentamente absorvida. Essas preparações incluem a *insulina isófana* e as *suspensões de insulina zinco* amorfa ou cristalina. Estão disponíveis no mercado combinações em proporções fixas de diferentes formulações de insulina. A *insulina lispro* é um análogo de insulina no qual os resíduos de lisina e prolina são "trocados". Ela age mais rapidamente, porém por um período mais curto de tempo do que a insulina normal, o que permite que os pacientes possam injetá-la neles mesmos imediatamente antes de uma refeição. A *insulina glargina* é outro análogo de insulina modificada desenvolvido com a intenção oposta, ou seja, a de proporcionar um aporte basal constante de insulina e mimetizar a secreção fisiológica basal pós-absortiva de insulina. A insulina glargina, que é uma solução clara, forma um microprecipitado no pH fisiológico do tecido subcutâneo, de forma que há um prolongamento na absorção a partir do local da injeção no tecido subcutâneo. Quando utilizada em conjunto com uma insulina de ação curta, ela reduz a concentração plasmática pós-absortiva de glicose.

São utilizados vários esquemas posológicos. Determinados pacientes portadores de diabetes tipo 1 injetam uma combinação de insulina de curta ação com insulina de ação intermediária duas vezes ao dia, antes do desjejum e antes do jantar. Pode ser obtido um melhor controle da glicemia com a injeção diária múltipla de insulinas de curta duração juntamente com as refeições, e injeções de insulina de ação prolongada à noite. As bombas de insulina são utilizadas no ambiente hospitalar, e algumas vezes, por especialistas, em pacientes que não se encontram hospitalizados. As bombas mais sofisticadas regulam a dose utilizando um sensor que mede a glicemia de forma contínua, todavia essa tecnologia não está disponível de rotina.

Efeitos indesejáveis

O principal efeito indesejável da insulina consiste na hipoglicemia. A hipoglicemia é comum e, caso seja grave, pode causar dano cerebral. Um grande ensaio clínico demonstrou que a terapia intensiva com insulina resultou em um aumento de três vezes nas taxas de hipoglicemia, comparada com o tratamento usual. O tratamento da hipoglicemia consiste na

⁷Teoricamente, isso poderia proporcionar uma liberação variável de insulina controlada pela concentração de glicose prevalente, visto que a glicose e a insulina glicada competem pelos sítios de ligação na lectina.

Usos clínicos da insulina e outros fármacos hipoglicemiantes injetáveis



- Os pacientes portadores de *diabetes tipo 1* necessitam de tratamento com **insulina** em longo prazo:
 - com frequência, combina-se uma preparação de ação intermediária (p. ex., a **insulina isófana**) ou um análogo de ação prolongada (p. ex., a **insulina glargina**) com uma insulina solúvel ou um análogo de curta duração (p. ex., a **insulina lispro**), administrada antes das refeições.
- A **insulina solúvel** é utilizada (por via intravenosa) no tratamento de emergências diabéticas hiperglicêmicas (p. ex., a *cetoacidose diabética*).
- Aproximadamente um terço dos pacientes portadores de diabetes tipo 2 acaba necessitando de tratamento com insulina.
- Utiliza-se a insulina no tratamento em curto prazo de pacientes portadores de diabetes tipo 2 ou com intolerância à glicose durante eventos intercorrentes (p. ex., *cirurgias, infecções, infarto do miocárdio*).
- Durante a gravidez, para o *diabetes gestacional* não controlado apenas com a dieta.
- Tratamento de emergência da *hipercalcemia*: a insulina é administrada juntamente com a glicose com a finalidade de reduzir o K^+ extracelular através de redistribuição para o interior das células.
- Além dos fármacos orais, pode ser utilizada a **exenatida** no diabetes tipo 2, com a finalidade de melhorar o controle da glicemia e estimular a perda ponderal.

ingestão de uma bebida com açúcar ou de um lanche ou, caso o paciente esteja inconsciente, deve ser administrada glicose intravenosa ou glucagon por via intramuscular (ver anteriormente). A hiperglicemia de rebote ("efeito Somogyi") pode ocorrer em seguida à hipoglicemia induzida pela insulina devido à liberação de hormônios contrarreguladores (ver anteriormente). Tal fato pode causar hiperglicemia antes do desjejum após uma crise de hipoglicemia durante o sono, a qual não é percebida e que ocorre nas primeiras horas da manhã. É essencial avaliar a possibilidade de se evitar o erro de aumentar (ao invés de reduzir) a dose noturna de insulina nessa situação.

A alergia à insulina humana não é comum, muito embora possa ocorrer. Ela pode se manifestar sob a forma de reações locais ou sistêmicas. A resistência à insulina como consequência da formação de anticorpos é rara. As preocupações teóricas a respeito dos efeitos mitogênicos dos análogos da insulina foram mencionadas anteriormente.

OUTROS AGENTES HIPOGLICEMIANTES

Biguanidas

A **metformina** é o único fármaco representante da classe das biguanidas (originalmente encontrada na arruda-de-bode, *Galega officinalis*) que é utilizada na prática clínica.

Efeitos e mecanismo de ação

As biguanidas exercem diversas ações bioquímicas. Elas:

- reduzem a produção hepática de glicose (gliconeogênese), a qual se encontra marcadamente aumentada no diabetes tipo 2
- aumentam a captação e a utilização de glicose no músculo esquelético (*i. e.*, elas reduzem a resistência à insulina)
- reduzem a absorção de carboidratos
- aumentam a oxidação de ácidos graxos
- reduzem os níveis circulantes de lipoproteínas de baixa densidade e de muito baixa densidade (LDL e VLDL, respectivamente, Cap. 23).

Tabela 30.3 Fármacos hipoglicemiantes orais — sulfonilureias

Fármaco	Potência relativa ^a	Duração de ação e meia-vida (horas)	Aspectos farmacocinéticos ^b	Comentários gerais
Tolbutamida	1	6-12 (4)	Parte do fármaco é convertida no fígado em hidroxitolbutamida, que é pouco ativa; parte sofre carboxilação a um composto inativo Eliminação renal	Fármaco seguro; menor probabilidade de causar hipoglicemia Pode diminuir a captação de iodo pela tireoide Contraindicado na insuficiência hepática
Glibenclamida ^c	150	18-24 (10)	Parte do fármaco é oxidada no fígado formando produtos moderadamente ativos, os quais são eliminados na urina; 50% são eliminados inalterados nas fezes	Pode causar hipoglicemia O metabólito ativo acumula-se na insuficiência renal
Glipizida	100	16-24 (7)	Atinge níveis plasmáticos máximos em 1 h A maior parte é metabolizada no fígado a produtos inativos, os quais são eliminados na urina; 12% são eliminados nas fezes	Pode causar hipoglicemia Possui efeito diurético Apenas produtos inativos se acumulam na insuficiência renal

^aEm relação à tolbutamida.^bTodos esses fármacos circulam altamente ligados a proteínas (90%-95%).^cDenominada gliburida nos Estados Unidos.

A redução da gliconeogênese hepática é de especial importância. O mecanismo envolve a ativação da proteína quinase ativada por AMP (AMPK, do inglês, *AMP-activated protein kinase*) nos hepatócitos, uma importante enzima no controle metabólico (Towler & Hardie, 2007). A ativação da AMPK aumenta a expressão de genes que são importantes para a gliconeogênese no fígado (para mais detalhes, consultar Kim *et al.*, 2008).

A metformina possui uma meia-vida de cerca de 3 horas e é eliminada de forma inalterada na urina.

Efeitos indesejáveis

A metformina, ao mesmo tempo em que previne a hiperglicemia, não causa hipoglicemia, e os efeitos indesejáveis mais comuns incluem os distúrbios gastrintestinais relacionados com a dose (p. ex., anorexia, diarreia, náusea), os quais são em geral, mas nem sempre, transitórios. A ocorrência de acidose láctica é rara, mas pode ser um efeito tóxico potencialmente fatal, e a metformina não deve ser administrada de rotina a pacientes portadores de doença renal ou hepática, doença pulmonar hipóxica ou choque. Tais pacientes estão mais predispostos ao desenvolvimento de acidose láctica, pois apresentam redução na taxa de eliminação do fármaco ou menor oxigenação tecidual. A insuficiência cardíaca compensada não constitui uma contraindicação, e, de fato, a administração de metformina está associada a melhores desfechos nos pacientes portadores de diabetes e insuficiência cardíaca (Eurich *et al.*, 2007). Esse fármaco deve ser evitado em outras situações que predisponham ao desenvolvimento de acidose láctica, incluindo algumas formas de miopatia mitocondrial que estão associadas ao diabetes. O uso em longo prazo pode interferir na absorção da vitamina B₁₂.

Usos clínicos

A metformina é utilizada para tratar pacientes portadores de diabetes tipo 2. Esse fármaco não estimula o apetite (pelo contrário; ver anteriormente) e, dessa forma, é o fármaco de primeira escolha na maioria dos pacientes com diabetes tipo 2 que são obesos, assumindo-se que não apresentem comprometimento das funções renal ou hepática. Pode ser utilizada em combinação com as sulfonilureias, as glitazonas ou com a insulina. Além do diabetes, outros usos em potencial incluem outras síndromes que acompanham a resistência à insulina, incluindo a síndrome dos ovários policísticos, a esteatose hepática não alcoólica e algumas formas de puberdade prematura, muito embora o uso da metformina nessas situações ainda seja experimental.

Sulfonilureias

As sulfonilureias foram desenvolvidas após a observação casual de que um derivado da sulfonamida (utilizado no tratamento da febre tifoide) causava hipoglicemia. Estão disponíveis no mercado diversas sulfonilureias. As primeiras a serem utilizadas terapêuticamente foram a **tolbutamida** e a **clorpropamida**. A clorpropamida tem uma duração de ação longa e uma fração substancial é eliminada na urina. Consequentemente, ela pode causar hipoglicemia grave, especialmente nos pacientes idosos cuja função renal declina de forma inevitável, mas insidiosa (Cap. 28). Provoca rubor após o consumo de álcool, devido a um efeito semelhante ao do disulfiram (Cap. 48), e exerce ação semelhante à do hormônio antidiurético sobre o néfron distal, produzindo hiponatremia e intoxicação hídrica. Williams (1994) comenta que “a clorpropamida consagrada pelo tempo, porém idiossincrásica, já deveria ter sido abandonada” — uma opinião com a qual concordamos. No entanto, a tolbutamida continua sendo útil. As assim denominadas sulfonilureias de segunda geração (p. ex., **glibenclamida** e **glipizida**; Tabela 30.3) são mais potentes (na ordem de miligramas), todavia seu efeito hipoglicemiante máximo não é maior, e o controle da glicemia não é melhor do que o obtido com a tolbutamida. Todos esses fármacos contêm uma porção sulfonilureia e agem da mesma forma, porém diferentes substituições resultam em diferenças na farmacocinética e, portanto, na duração da ação (Tabela 30.3).

Mecanismo de ação

A principal ação das sulfonilureias se dá sobre as células B (Fig. 30.1), estimulando a secreção de insulina e reduzindo, dessa forma, os níveis de glicose no plasma. Existem receptores de alta afinidade para as sulfonilureias nos canais de K_{ATP} (Cap. 4) na membrana plasmática das células B, e a ligação de diversas sulfonilureias acompanha sua potência na estimulação da liberação de insulina. O bloqueio da ativação dos canais K_{ATP} pelas sulfonilureias causa despolarização, entrada de Ca²⁺ e secreção de insulina. (Compare esse efeito com o controle fisiológico da secreção de insulina; ver anteriormente.)

Aspectos farmacocinéticos

As sulfonilureias são bem absorvidas após a administração por via oral, e a maioria alcança as concentrações plasmáticas máximas dentro de 2 a 4 horas. A duração da ação varia (Tabela 30.3). Todas se ligam fortemente à albumina plasmática e estão envolvidas em interações com outros fármacos (p.

ex., salicilatos e sulfonamidas) que competem por esses sítios de ligação (ver adiante e Cap. 56). A maior parte das sulfonilureias (ou seus metabólitos ativos) é eliminada na urina, de forma que sua ação está aumentada nos idosos e nos pacientes portadores de doença renal.

A maioria das sulfonilureias atravessa a placenta e está presente no leite materno, de forma que seu uso está contraindicado durante a gravidez e a lactação.

Efeitos indesejáveis

As sulfonilurétricas são geralmente bem toleradas. Os efeitos indesejáveis são descritos na Tabela 30.3. O efeito adverso mais comum é a hipoglicemia, a qual pode ser grave e prolongada. Sua incidência se relaciona com a potência e a duração da ação do fármaco, sendo que as maiores incidências ocorrem com os fármacos de longa duração como a clorpropamida e a glibenclamida e as menores incidências ocorrem com a tolbutamida. É melhor evitar o uso da glibenclamida no indivíduo idoso e nos pacientes que apresentam comprometimento renal, mesmo que leve, devido ao risco de hipoglicemia. As sulfonilureias estimulam o apetite e frequentemente levam a um aumento ponderal. Tal fato é uma preocupação importante em pacientes diabéticos obesos. Cerca de 3% dos pacientes apresentam desconforto gastrointestinal. Podem ocorrer erupções cutâneas alérgicas, e a lesão de medula óssea (Cap. 57), embora rara, pode ser uma complicação grave.

O tratamento com sulfonilureias deve ser substituído por insulina durante e ao longo de alguns dias após um episódio de infarto do miocárdio. Isso está associado a uma redução substancial na mortalidade em longo prazo, embora permaneça incerto se isso ocorre devido a um efeito benéfico específico da insulina ou a um efeito deletério das sulfonilureias nessa situação, ou devido a ambos. Outra questão problemática é estabelecer se a terapia prolongada com fármacos hipoglicemiantes orais acarreta efeitos adversos sobre o sistema cardiovascular. Um estudo realizado nos Estados Unidos na década de 1970 observou que após um período de 4 a 5 anos de tratamento houve um aumento no número de mortes por causa cardiovascular no grupo tratado com fármacos orais, comparado com os grupos tratados com insulina ou com placebo. Teoricamente, o bloqueio dos canais K_{ATP} no coração e no tecido vascular poderia desencadear efeitos adversos, no entanto, as evidências para a existência de um efeito cardiovascular adverso são inconclusivas.

Interações medicamentosas

Diversos fármacos aumentam os efeitos hipoglicemiantes das sulfonilureias. Foi relatado que fármacos anti-inflamatórios não esteroidais, cumarínicos, alguns fármacos uricosúricos (p. ex., a **sulfimpirazona**), álcool, inibidores da monoamino-oxidase, alguns agentes antibacterianos (incluindo **sulfonamidas**, **trimetoprima** e **cloranfenicol**) e alguns antifúngicos imidazólicos produzem hipoglicemia grave quando administrados em conjunto com as sulfonilureias. A provável base para a maioria dessas interações consiste na competição pelas enzimas de metabolismo, porém a interferência na ligação com as proteínas plasmáticas ou com mecanismos de transporte que facilitam a excreção também pode desempenhar algum papel.

Os agentes que diminuem a ação das sulfonilureias sobre a glicemia incluem os diuréticos tiazídicos em doses elevadas e os corticosteroides.

Uso clínico

As sulfonilureias são utilizadas para tratar o diabetes tipo 2 em seus estágios mais iniciais, todavia, uma vez que esses fármacos requerem a presença de células B funcionantes, eles não são úteis no tratamento do diabetes tipo 1 ou nos estágios mais tardios do diabetes tipo 2. Eles podem ser associados à metformina ou às tiazolidinadionas.

OUTROS FÁRMACOS QUE ESTIMULAM A SECREÇÃO DE INSULINA

Recentemente, foram desenvolvidos diversos fármacos que agem da mesma forma que as sulfonilureias, através do blo-

queio do receptor das sulfonilureias nos canais K_{ATP} nas células B pancreáticas; no entanto, tais fármacos não possuem a porção sulfonilureia. Esse grupo de fármacos inclui a **rapaglinida** e a **nateglinida**, as quais, embora muito menos potentes do que a maioria das sulfonilureias, possuem rápido início e fim de ação, o que leva a uma curta duração de ação e baixo risco de hipoglicemia.⁸ Esses fármacos são administrados logo após as refeições a fim de reduzir ao aumento pós-prandial da glicemia nos pacientes portadores de diabetes tipo 2 que não são corretamente controlados com dieta e exercício. Eles podem causar menor ganho ponderal do que as sulfonilureias convencionais. Mais tardiamente no curso da doença eles podem ser associados à metformina ou às tiazolidinadionas. Diferentemente da glibenclamida, esses fármacos são relativamente seletivos para os canais K_{ATP} presentes nas células B em detrimento aos K_{ATP} existentes no músculo liso vascular.

Tiazolidinadionas (glitazonas)

As tiazolidinadionas (ou *glitazonas*) foram desenvolvidas após a observação casual de que um análogo do **clofibrato**, a **ciglitazona**, que estava sendo estudada devido aos seus efeitos sobre os lipídeos, reduziu de forma inesperada a glicemia. A ciglitazona causava toxicidade hepática, assim como a **trogli-tazona**, no entanto existem raros relatos de hepatotoxicidade com o uso da **rosiglitazona** e da **pioglitazona**, as quais são os únicos fármacos dessa classe disponíveis para uso clínico.

Efeitos

Os efeitos das tiazolidinadionas sobre a glicemia são de início lento, sendo o efeito máximo atingido apenas com 1 a 2 meses após o início do tratamento. As tiazolidinadionas:

- reduzem a produção hepática de glicose
- aumentam a captação de glicose pelo músculo através de um aumento da efetividade da insulina endógena.

Elas reduzem a quantidade necessária de insulina exógena para manter um determinado nível de glicemia em aproximadamente 30%. A redução das concentrações de glicose no sangue é acompanhada da redução nas concentrações de insulina e de ácidos graxos livres. Há um declínio dos triglicerídeos, enquanto os níveis de LDL ou de lipoproteína de alta densidade (HDL) não se modificam ou aumentam discretamente. A proporção de pequenas partículas densas de LDL (que se acredita sejam as mais aterogênicas; Cap. 23) é reduzida. É comum um ganho ponderal de 1 a 4 kg, que se estabiliza dentro de um período de 6 a 12 meses. Parte desse ganho ponderal é atribuível à retenção hídrica: há um aumento no volume plasmático de até 500 ml, com uma redução concomitante na concentração de hemoglobina causada pela hemodiluição; ocorre também aumento no fluido extravascular e aumento da deposição de gordura no tecido subcutâneo (em contraste com a gordura visceral).

Mecanismo de ação

As tiazolidinadionas ligam-se a um receptor nuclear denominado *receptor-γ ativado por proliferadores de peroxissomo* (PPAR_γ, do inglês, *peroxisome proliferator-activated receptor-γ*), o qual forma um complexo com o receptor de retinoide X (RXR; ver Cap. 3).⁹ O PPAR_γ está presente principalmente no tecido adiposo, mas também pode ser encontrado no músculo e no fígado. Ele promove diferenciação dos adipócitos (tal fato contribui para o ganho ponderal, que é um efeito indesejado com o uso do fármaco), aumenta a lipogênese e estimula a captação

⁸É irônico o fato de que esses fármacos, introduzidos no mercado com propaganda agressiva, compartilham muitas das propriedades da tolbutamida, a mais antiga, mais barata e menos famosa das sulfonilureias. Talvez os especialistas em diabetes devessem investir parte de seu esforço investigativo em estudos sobre como melhor utilizar esse fármaco Cinderela!

⁹Compare com os fibratos (aos quais as tiazolidinadionas estão estruturalmente relacionadas), os quais se ligam aos PPAR_α (Cap. 23).

de ácidos graxos e de glicose. Ele também promove a reabsorção de sódio sensível à amilorida nos ductos coletores renais, o que explica a retenção hídrica (Guan *et al.*, 2005). Agonistas endógenos dos PPAR γ incluem ácidos graxos insaturados e diversos derivados deles, incluindo a prostaglandina J₂. As tiazolidinonas são consideradas agonistas exógenos que promovem a ligação do complexo PPAR γ -RXR ao DNA, promovendo a transcrição de diversos genes cujos produtos são importantes na via de sinalização da insulina. Esses produtos incluem a lipoproteína lipase, a proteína transportadora de ácidos graxos, a proteína ligadora de ácido graxo do adipócito, o Glut-4, a fosfoenolpiruvato carboxiquinase, a enzima málica, bem como outros produtos. Permanece um mistério o fato de que a homeostasia da glicose deve responder de forma tão marcante aos fármacos que se ligam a receptores encontrados principalmente nas células do tecido adiposo; foi sugerido que uma provável explicação para esse fato seria uma reestruturação do ciclo glicose-ácido graxo (Randle) através da redução de ácidos graxos livres.

Aspectos farmacocinéticos

A pioglitazona é rapidamente e quase completamente absorvida, atingindo concentração plasmática máxima em menos de 2 horas. Circula ligada a proteínas plasmáticas (> 99%), sofre metabolismo hepático, e o fármaco principal possui uma meia-vida de eliminação curta (inferior a 7 horas), sendo que seu metabólito possui uma meia-vida substancialmente maior (de até 24 horas). A pioglitazona é metabolizada principalmente por uma isoenzima CYP2C e pela CYP3A4, dando origem a metabólitos ativos que são eliminados principalmente na bile.

Efeitos indesejados

Os graves episódios de hepatotoxicidade causados pela ciglitazona e pela troglitazona não foram evidenciados durante os ensaios clínicos com a pioglitazona, e foram raros os relatos de disfunção hepática desde que o fármaco foi liberado para uso. Recomenda-se que sejam realizados testes de função hepática regularmente. Uma hipótese (não comprovada) para explicar a hepatotoxicidade gerada pela troglitazona é a de que ela seja causada pelos metabólitos quinona presentes em sua cadeia lateral α -tocoferol. Os efeitos indesejados mais comuns gerados pela pioglitazona incluem ganho ponderal e retenção hídrica (ver anteriormente). A retenção hídrica é de especial importância, pois pode precipitar ou piorar insuficiência cardíaca, que é uma contraindicação ao uso desse fármaco. Além do maior risco cardiovascular, tanto estudos observacionais como metanálises de ensaios clínicos randomizados controlados (Loke *et al.*, 2009) indicam um risco aumentado (o risco aproximadamente dobra) de fraturas com o uso crônico. Sintomas relatados, mas de causa ainda não conhecida, incluem cefaleia, fadiga e distúrbios gastrintestinais. O uso das tiazolidinonas está contraindicado na gravidez e na amamentação e em crianças. Teoricamente, é possível que esses fármacos façam com que mulheres com ciclos anovulatórios devido à resistência à insulina (p. ex., na síndrome dos ovários policísticos) ovulem novamente. Recentemente, outra glitazona (rosiglitazona) foi retirada do mercado devido à preocupação com riscos cardiovasculares.

Usos clínicos

Uma vez que a resistência à insulina é um componente importante da patogênese do diabetes tipo 2, e tem sido implicada nas elevadas taxas de mortalidade cardiovascular que acompanham a cada vez mais comum "síndrome metabólica" (obesidade visceral, hipertensão, dislipidemia, resistência à insulina etc.), há um bom raciocínio por trás do uso da pioglitazona no diabetes tipo 2. No entanto, ainda não há evidência que justifique esse otimismo em relação à melhora dos desfechos clínicos (ver, p. ex., Gale, 2001) — são aguardados resultados de ensaios de desfechos clínicos cardiovasculares que contradigam essa visão. Os efeitos da pioglitazona são aditivos aos efeitos de outros fármacos hipoglicemiantes orais no que diz respeito à glicemia, e estudos de curta duração corroboram seu uso em combinação com a metformina ou com uma sulfonilureia nos pacientes cuja glicemia é inadequadamente controlada

com apenas um desses fármacos e que não é apropriada a associação com outros.

Inibidores da α -glicosidase

A **acarbose**, um inibidor da α -glicosidase intestinal, é utilizada nos pacientes portadores de diabetes tipo 2 cuja doença é controlada de forma inadequada com a dieta ou sem outros agentes. Ela retarda a absorção de carboidratos, reduzindo a elevação da glicemia pós-prandial. Os efeitos adversos mais comuns estão relacionados com a sua ação principal e consistem em flatulência, fezes amolecidas ou diarreia, dor abdominal e sensação de plenitude. De forma semelhante à metformina, esse fármaco pode ser de particular importância nos pacientes obesos portadores de diabetes tipo 2, além de poder ser administrado em conjunto com a metformina.

Fármacos que mimetizam as incretinas e outros fármacos relacionados

A **exenatida** é uma versão sintética da *exendina-4*, um peptídeo encontrado na saliva do monstro de Gila (um lagarto que presumivelmente desenvolveu essa característica como uma forma de capturar suas presas provocando hipoglicemia).

A exenatida mimetiza os efeitos do GLP-1 (ver anteriormente), porém com ação mais prolongada. Ela promove redução da glicemia após uma refeição estimulando a secreção de insulina, suprimindo a secreção de glucagon e retardando o esvaziamento gástrico (ver anteriormente). Ela promove redução da ingestão alimentar (devido a um efeito sobre a saciedade) e está associada a discreta perda ponderal. Também é capaz de reduzir o acúmulo de gordura no fígado.

A exenatida não é absorvida no intestino e é administrada por via subcutânea. É muito mais estável que o GLP-1, e deve ser administrada duas vezes ao dia antes da primeira e da última refeição do dia. Encontra-se em estudo atualmente uma preparação de longa duração (para administração uma vez por semana) (Drucker *et al.*, 2008). Pode causar hipoglicemia e diversos efeitos gastrintestinais. A ocorrência de pancreatite, apesar de rara, é muitas vezes uma complicação grave.

A exenatida é utilizada em pacientes portadores de diabetes tipo 2 em combinação com a metformina com ou sem sulfonilureia quando essas se mostram inadequadas.

Gliptinas

As gliptinas (p. ex., **sitagliptina**, **vildagliptina**) são fármacos sintéticos que inibem competitivamente a enzima dispeptidil-peptidase-4 (DPP-4), reduzindo, dessa forma, a glicemia através da potencialização das incretinas endógenas (GLP-1 e GIP, ver anteriormente). A sitagliptina não promove perda nem ganho de peso.

A sitagliptina é bem absorvida no intestino e é administrada uma vez ao dia por via oral. É eliminada principalmente pelo rim e também sofre metabolização pelas enzimas CYP hepáticas. É em geral bem tolerada, apresentando um perfil de efeitos adversos similares aos apresentados pelo grupo que recebia placebo nos ensaios clínicos, além de ocorrência similar de hipoglicemia entre o grupo placebo e o grupo que recebeu sitagliptina. A vildagliptina não está disponível nos Estados Unidos, onde o Food and Drug Administration solicitou investigações adicionais para excluir toxicidade cutânea e renal.

A sitagliptina é utilizada para o tratamento do diabetes tipo 2 geralmente em associação a outros fármacos hipoglicemiantes orais (consulte o quadro clínico sobre o uso dos fármacos hipoglicemiantes orais).

NOVOS FÁRMACOS ANTIDIABÉTICOS EM POTENCIAL

Diversos agentes estão sendo atualmente estudados, incluindo antagonistas de receptores α_2 -adrenérgicos, inibidores da oxidação de ácidos graxos e ativadores da glicoquinase. A lipólise nos adipócitos é controlada por receptores adrenérgicos do subtipo β_3 (Cap. 14). Tem sido investigada a possibilidade de se utilizar agonistas β_3 seletivos, os quais se encontram atualmente em desenvolvimento, para o tratamento de pacientes

Fármacos utilizados no tratamento do diabetes mellitus



Insulina e outros fármacos injetáveis

- A **insulina** humana é produzida através da tecnologia do DNA recombinante. Para o uso rotineiro é administrada por via subcutânea (por via intravenosa em situações de emergência).
- As diferentes formulações da insulina diferem na sua duração de ação:
 - insulina solúvel de ação rápida e curta: pico de ação obtido em 2-4 h após administração da dose por via subcutânea, com duração de 6-8 h; é a única formulação que pode ser administrada por via intravenosa
 - insulina de ação intermediária (p. ex., insulina isóflana)
 - formas de ação prolongada (p. ex., suspensão de insulina zinco).
- O principal efeito indesejável consiste no desenvolvimento de hipoglicemia.
- A alteração da sequência de aminoácidos (insulinas *designer*, como por exemplo a insulina **lispro** e a insulina **glargina**) pode convenientemente modificar a cinética da insulina.
- As insulinas são utilizadas em todos os pacientes portadores de diabetes tipo 1 e em aproximadamente um terço dos pacientes portadores de diabetes tipo 2.
- A **exenatida** é um mimético de incretina que é injetado duas vezes ao dia em alguns pacientes portadores de diabetes tipo 2 que não são adequadamente controlados com o uso de fármacos por via oral. Diferentemente da insulina, ela promove perda de peso.

Fármacos hipoglicemiantes orais

- Esses fármacos são utilizados no diabetes tipo 2.
- Biguanidas (p. ex., a **metformina**):
 - exercem ações periféricas complexas na presença de quantidades residuais de insulina, aumentando a captação de glicose pelo

músculo estriado e inibindo a liberação de glicose pelo fígado e a absorção de glicose pelo intestino

- causam anorexia e estimulam a perda de peso
- podem ser utilizados em associação às sulfonilureias.
- Sulfonilureias e outros fármacos que estimulam a secreção de insulina (p. ex., **tolbutamida**, **glibenclamida**, **nateglinida**):
 - podem causar hipoglicemia (o que estimula o apetite, levando a ganho de peso);
 - são eficazes apenas na presença de células B funcionais
 - bloqueiam os canais de potássio sensíveis ao ATP nas células B
 - são em geral bem tolerados, embora promovam aumento de peso.
- Tiazolidinonas (p. ex., **pioglitazona**):
 - aumentam a sensibilidade à insulina e reduzem a glicemia nos pacientes portadores de diabetes tipo 2
 - podem causar ganho ponderal e edema
 - aumentam o risco de fraturas por osteoporose
 - são agonistas dos receptores ativados por proliferadores de peroxissoma- γ (um receptor nuclear).
- Gliptinas (p. ex., **sitagliptina**):
 - potencializam as incretinas endógenas ao bloquear a DPP-4
 - são adicionadas a outros fármacos ativos por via oral para melhorar o controle glicêmico de pacientes portadores de diabetes tipo 2
 - são bem toleradas e não interferem no peso corporal.
- Inibidor da α -glicosidase, **acarbose**:
 - reduz a absorção de carboidratos
 - causa flatulência e diarreia.

Usos clínicos dos fármacos hipoglicemiantes orais



- Diabetes mellitus tipo 2, com a finalidade de reduzir os sintomas da hiperglicemia (p. ex., sede, micção excessiva). (O controle "rígido" da glicemia possui apenas um pequeno efeito sobre as complicações vasculares nesse quadro.)
- A **metformina** é de escolha para pacientes obesos, a não ser que estejam presentes fatores que contraindiquem o seu uso por predispor ao desenvolvimento de acidose láctica (insuficiência renal ou hepática, insuficiência cardíaca, hipoxemia).
- A **acarbose** (inibidor da α -glicosidase) reduz a absorção de carboidratos; provoca flatulência e diarreia.
- Os fármacos que atuam sobre o receptor de sulfonilureias (p. ex., **tolbutamida**, **glibenclamida**) são bem tolerados, porém frequentemente promovem ganho ponderal.
- As glitazonas (p. ex., **pioglitazona**) melhoram o controle glicêmico (reduzem os níveis de hemoglobina A_{1c}), porém promovem ganho ponderal, causam retenção hídrica e aumentam o risco de fraturas.
- As gliptinas (p. ex., **sitagliptina**) melhoram o controle glicêmico, são bem toleradas e não interferem no peso, todavia não há experiência em longo prazo com o uso desses fármacos.

obesos portadores de diabetes tipo 2 (Cap. 31). Há um grande interesse nos inibidores da proteína quinase C, por exemplo a **ruboxistaurina**, um inibidor específico da isoforma β da proteína quinase C, em função de evidências implicando a ativação

dessa via no desenvolvimento das complicações vasculares do diabetes (Aiello, 2005) — existe atualmente um ensaio clínico em andamento.

REFERÊNCIAS E LEITURA ADICIONAL

Referências

- Drucker, D.J., Buse, J.B., Taylor, K., et al., 2008. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes. A randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet* 372, 1240-1250.
- Holman, R.R., Sanjoy, K.P., Bethel, M.A., et al., 2008. 10-Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 359, 1577-1589.
- Kim, Y.D., Park, K.G., Lee, Y.S., et al., 2008. Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis through AMP-activated protein kinase-dependent regulation of the orphan nuclear receptor SHP. *Diabetes* 57, 306-314.

- Loke, Y.K., Singh, S., Furberg, C.D., et al., 2009. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ* 180, 32-39. (O uso em longo prazo de tiazolidinonas duplica o risco de fraturas entre mulheres portadoras de diabetes tipo 2, sem que haja aumento significativo do risco de fraturas em homens portadores de diabetes tipo 2)
- Towler, M.C., Hardie, D.G., 2007. AMP-activated protein kinase in metabolic control and insulin signaling. *Circ. Res.* 100, 328-341.
- Wesley, U.V., McGroarty, M., Homoyouni, A., 2005. Dipeptidyl peptidase inhibits malignant phenotype of prostate cancer cells by blocking basic fibroblast growth factor signaling pathway. *Cancer Res.* 65, 1325-1334.

Leitura adicional**Aspectos fisiológicos e fisiopatológicos**

Lee, Y.H., White, M.F., 2004. Insulin receptor substrate proteins and diabetes. *Arch. Pharm. Res.* 27, 361–370. (Revisão sobre a descoberta das proteínas IRS e seu papel ligando os receptores na superfície da célula às cascatas de sinalização intracelulares. “A compreensão da regulação e da sinalização pelo IRS-1 e pelo IRS-2 no crescimento, metabolismo e sobrevivência da célula revelará novas estratégias para prevenir ou curar o diabetes e outras doenças metabólicas.”)

Withers, D.J., Gutierrez, J.S., Towery, H., et al., 1998. Disruption of IRS-2 causes type 2 diabetes in mice. *Nature* 391, 900–904. (A disfunção do IRS-2 pode “contribuir para a fisiopatologia do diabetes tipo 2 humano”; ver também comentário anexo por Avruch J., A signal for β -cell failure, pp. 846–847)

Zimmet, P., Alberti, K.G.M.M., Shaw, J., 2001. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 414, 782–787. (As mudanças no comportamento humano levaram a um dramático aumento do diabetes tipo 2 no mundo inteiro)

Insulinas

Owens, D.R., Zinman, B., Bolli, G.B., 2001. Insulins today and beyond. *Lancet* 358, 739–746. (Revisão sobre a fisiologia da homeostasia da glicose, das insulinas designer produzidas por engenharia genética e os progressos obtidos nas formas de administração da insulina e da mensuração da glicose)

Fármacos hipoglicemiantes orais

Eurich, D.T., McAlister F.A., Blackburn, D.F., et al., 2007. Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: systematic review. *BMJ* 335, 497–507. (A metformina foi o único agente que não esteve associado a prejuízo em pacientes diabéticos portadores de insuficiência cardíaca)

Gale, E.A.M., 2001. Lessons from the glitazones: a story of drug development. *Lancet* 357, 1870–1875. (Assunto em disputa: “A troglitazona foi voluntariamente retirada de circulação na Europa, porém passou a gerar vendas de mais de 2 bilhões de dólares nos Estados Unidos e causou 90 casos de insuficiência hepática antes de ser retirada do mercado. A rosiglitazona e

a pioglitazona foram liberadas para uso nos Estados Unidos como monoterapia ou em associação a outros fármacos, ao passo que, na Europa, os mesmos processos foram utilizados para obter uma licença limitada com agentes de segunda linha. Como devemos utilizar esses fármacos? Como eles alcançaram o status de agentes mais vendidos sem que houvesse evidência clara da vantagem de seu uso sobre as formas de terapia já existentes?”)

Guan, Y., Hao, C., Cha, D.R., et al., 2005. Thiazolidinediones expand body fluid volume through PPAR γ stimulation of ENaC-mediated renal salt absorption. *Nat. Med.* 11, 861–865. (Fornece uma explicação sobre o mecanismo de retenção hídrica causado pelas tiazolidinadionas e sugere que a amilorida pode ser um tratamento específico para o mesmo. Certamente esse estudo será seguido por outros estudos realizados em humanos... Consulte também o artigo News and Views na mesma edição: TZDs and diabetes: testing the waters, escrito por A.F. Semenkovich, pp. 822–824)

Outros fármacos para tratamento do diabetes e aspectos terapêuticos

Brenner, B.M., Cooper, M.E., de Zeeuw, D., et al., 2001. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 345, 861–869. (Benefícios renais significativos com o uso de antagonistas AT $_1$; ver também dois outros artigos: Lewis, E.J., et al., pp. 851–860, e Parving, H.-H., et al., pp. 870–878 e um editorial sobre prevenção da doença renal causada pelo diabetes tipo 2 publicado por Hostetter, T.H., pp. 910–911)

Chung, S.S.M., Chung, S.K., 2005. Aldose reductase in diabetic microvascular complications. *Curr. Drug Targets* 6, 475–486. (Revisa os mecanismos patogênicos da via dos polióis e discute possíveis razões dos efeitos pouco expressivos obtidos até o presente momento dos inibidores da aldose redutase; questiona se novas tentativas seriam justificáveis)

Schmitz, O., Brock, B., Rungby, G., 2004. Amylin agonists: a novel approach in the treatment of diabetes. *Diabetes* 53 (Suppl.), S233–S238. (Revisa as ações da amilina em modelos animais e em humanos, e os resultados obtidos de ensaios clínicos com o análogo da amilina, pramlintida)

Obesidade

CONSIDERAÇÕES GERAIS

A obesidade é assunto de saúde que está aumentando de importância em todo o mundo e alcançando proporções epidêmicas em algumas nações. O problema não fica restrito aos habitantes dos países ricos, à população adulta ou a qualquer classe socioeconômica. A gordura corporal representa energia armazenada, e a obesidade ocorre quando os mecanismos homeostáticos que controlam o balanço calórico apresentam alterações ou são suplantados. Neste capítulo, exploramos primeiramente a regulação endógena do apetite e a massa corporal, e depois consideramos as principais implicações da obesidade para a saúde e sua fisiopatologia. Concluímos com a discussão sobre dois fármacos atualmente autorizados para o tratamento da obesidade, e fazemos breve projeção para o futuro do tratamento farmacológico dessa afecção.

INTRODUÇÃO

A sobrevivência exige fornecimento contínuo de energia para manter a homeostase, mesmo quando o suprimento alimentar for intermitente. A evolução forneceu o mecanismo para armazenar qualquer excesso de energia latente de produtos alimentares no tecido adiposo, como triglicerídeos ricos em energia, de tal modo que estes possam ser facilmente mobilizados quando o alimento estiver escasso. Esse mecanismo, controlado pelos chamados *genes econômicos*, foi a aquisição óbvia para nossos ancestrais que caçavam e colhiam comunitariamente. No entanto, em muitas sociedades, a combinação de estilo de vida sedentário, suscetibilidade genética, influências culturais e acesso irrestrito a amplo suprimento de alimentos altamente calóricos está levando à epidemia global de obesidade, ou “globesidade”, como algumas vezes é chamada.

DEFINIÇÃO DE OBESIDADE

Se o “peso ideal” de determinado indivíduo é o que maximiza sua expectativa de vida, a “obesidade” pode ser definida como a doença em que a saúde (e, por isso, a expectativa de vida) é afetada adversamente por excesso de gordura corporal.¹ Mas, quando se pode dizer que o indivíduo se torna “obeso”? Em geral, a marca aceita é o *índice de massa corporal* (IMC). O IMC é expresso como P/A^2 , onde P = peso corporal (em kg), A = altura (em metros). Embora não seja o índice perfeito (p. ex., não distingue entre gordura e massa magra), o IMC, em geral, correlaciona-se bem com outras medidas da gordura corporal e é amplamente empregado em estudos de obesidade. Conquanto haja problemas em definir o peso “saúdável” para determinada população, a Organização Mundial de Saúde (OMS) classifica pessoas com $IMC < 18,5$ kg/m² como “abaixo do peso”, aquelas com IMC de 18,5-24,9 kg/m²

como tendo peso “aceitável” ou “normal”. O IMC entre 25,0 e 29,9 kg/m² está relacionado com o “sobrepeso de grau 1”. Se estiver entre 30,0 e 39,9 kg/m², o paciente será avaliado como obeso ou com “sobrepeso de grau 2”, enquanto se diz que aqueles com $IMC > 40$ kg/m² têm “sobrepeso de grau 3” ou *obesidade mórbida*. A obesidade infantil é de avaliação mais difícil.

Como o IMC obviamente depende do balanço calórico total, outra definição operacional de obesidade seria que se trata de alteração multifatorial do balanço calórico, na qual a ingestão calórica, no longo prazo, excede o gasto de calorias.

MECANISMOS HOMEOSTÁTICOS QUE CONTROLAM O BALANÇO CALÓRICO

O ponto de vista comum e implicitamente incentivado por autores de muitos livros de dietas, bem como pela imensamente lucrativa indústria das dietas em geral, é que a obesidade é simplesmente resultado de dieta má, ou do fato de se comer demais propositalmente (*hiperfagia*). Na verdade, a situação é mais complexa e, por si só, a dieta, geralmente, não fornece solução duradoura. A taxa de falhas de tais dietas é elevada (provavelmente cerca de 90%), com a maioria dos indivíduos que fazem dieta voltando a seu peso inicial. Isso sugere que a presença de algum sistema homeostático intrínseco que opere para manter certo peso preestabelecido. Esse mecanismo, normalmente, é excepcionalmente preciso e se tem calculado que seja capaz de regular o balanço calórico para 0,17% por década (Weigle, 1994). Trata-se de proeza impressionante, considerando-se as variações cotidianas de ingestão de alimentos.

Quando exposto às mesmas escolhas dietéticas, alguns indivíduos tornar-se-ão obesos, enquanto outros, não. Estudos sobre obesidade em gêmeos mono e dizigóticos têm estabelecido forte influência genética sobre a suscetibilidade à doença, e estudos de mutações raras em camundongos (e, mais recentemente, no homem) têm levado à descoberta e à elucidação das vias neuroendócrinas que reúnem a ingestão alimentar e o gasto calórico, e ao conceito de que se trata, de fato, de alterações desse sistema que são claramente responsáveis pelo início e pela manutenção da doença da obesidade.

PAPEL DO INTESTINO E DE OUTROS HORMÔNIOS NA REGULAÇÃO DO PESO CORPORAL

No começo do século XX, observou-se que os pacientes com lesão do hipotálamo tendiam a ganhar peso. Na década de 1940, também se verificou que lesões específicas no hipotálamo de roedores faziam com que se tornassem obesos ou exibissem comportamento alimentar diferente. Já em 1953, Kennedy propôs, com base em experimentos em ratos, que um hormônio liberado do tecido adiposo atuava sobre o hipotálamo para regular a gordura corporal e a ingestão alimentar. Esses produtivos achados estabeleceram o parâmetro para futuras descobertas nessa área.

Também foi observado que os camundongos poderiam tornar-se obesos em decorrência de mutações em certos genes. Pelo menos cinco destes já estão caracterizados, incluindo os genes *ob* (obesidade), o *tub* (de *tubby*, rechonchudo), *fat* e *db* (de gordura e diabetes). Os camundongos que são homozigóticos

¹“Pessoas que são naturalmente muito gordas podem morrer mais cedo que aquelas que são mais magras”, observou Hipócrates.

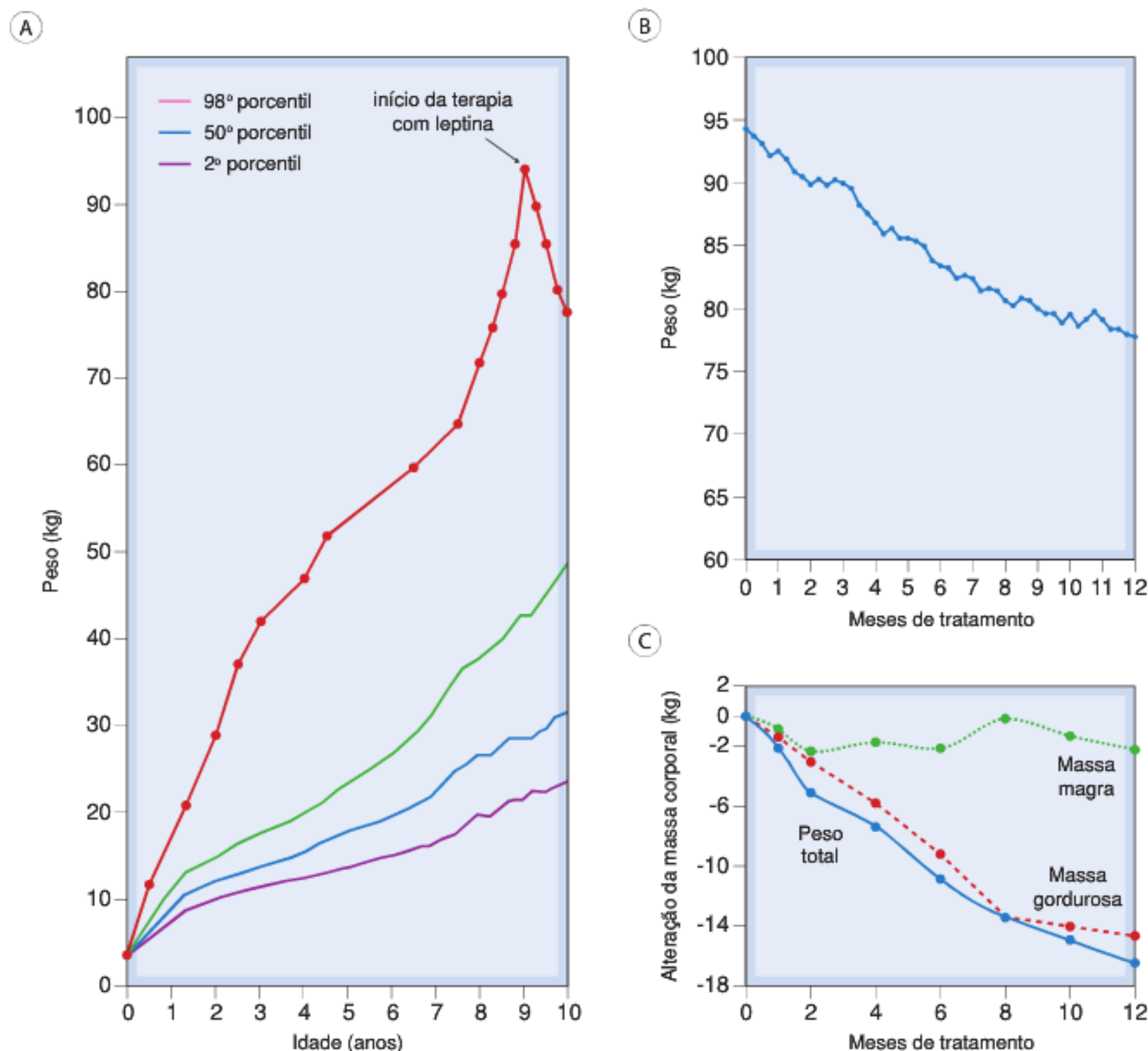


Fig. 31.1 Efeito da leptina recombinante sobre o peso corporal numa criança de 9 anos de idade gravemente obesa com deficiência de leptina endógena em razão de mutação com quadro de alteração no gene da leptina.

Apesar do peso normal ao nascimento, a criança começou a engordar aos 4 meses de idade e estava constantemente exigindo alimento. Quando o tratamento foi iniciado, a criança pesava 94,4 kg. A perda de peso começou depois de 2 semanas de tratamento, e seu padrão alimentar voltou ao normal. Ela tinha perdido 15,6 kg de gordura corporal depois de 1 ano de tratamento. (Dados e figura adaptada de Farooqi *et al.*, 1999.)

para formas mutantes desses genes — camundongos *ob/ob* e camundongos *db/db* — comem excessivamente, têm baixo gasto de calorias, tornando-se visivelmente obesos, e apresentam inúmeras anomalias metabólicas e outras. O ganho de peso no camundongo *ob/ob* é suprimido se sua circulação estiver ligada à de um camundongo normal, sugerindo que a obesidade seja causada por falta de um fator hematogênico de nascimento.

Ocorreu uma inovação conceitual importante em 1994, quando Friedman e colaboradores (Zhang *et al.*, 1994) clonaram o gene *ob* e identificaram seu produto proteico como sendo a leptina.² Quando leptina recombinante foi administrada a camundongos *ob/ob*, reduziram-se notavelmente a ingestão alimentar e o peso corporal. Obteve-se efeito semelhante quando ela foi injetada diretamente no ventrículo lateral ou no terceiro ventrículo, sugerindo sua atuação sobre as regiões do cérebro que controlam a ingestão alimentar e o

balanço calórico. A leptina recombinante possui efeitos semelhantes no homem (Fig. 31.1).

O RNAm da leptina é expresso nos adipócitos; sua síntese aumenta com glicocorticoides, insulina e estrógenos, e se reduz com agonistas dos receptores β -adrenérgicos. No homem, a liberação de leptina é pulsátil e varia de acordo com os depósitos de gordura e o IMC, em indivíduos normais. A insulina (Cap. 30) também funciona de forma semelhante, embora provavelmente seja menos importante que a leptina.

Atualmente, sabe-se que além da leptina e insulina, muitos outros hormônios periféricos, originários principalmente do trato gastrointestinal (GI), desempenham papel crucial na ingestão de alimentos, tamanho da refeição e produção da sensação de saciedade.³ Os hormônios peptídicos secretados pelas células da parede do intestino delgado são responsáveis pela resposta à chegada do alimento (Cap. 30) e são importantes

³A linguagem pode ser confusa. "Fome", obviamente, refere-se à vontade de comer. "Saciedade" refere-se à sensação que adiará a próxima refeição.

Tabela 31.1 Alguns hormônios periféricos que regulam o comportamento alimentar

Hormônio	Fonte	Estímulo para liberação	Alvo	Efeito
CCK	Trato GI	Durante a refeição ou imediatamente antes	Vagal	Limita o tamanho da refeição
Amilina	Pâncreas	Durante a refeição ou imediatamente antes	Vagal	
Insulina Glucagon				
PYY ₃₋₃₆ GLP-1 Oxibintomodulina	Íleo, cólon Estômago Estômago	Após a refeição	Tronco cerebral, hipotálamo	Adia a próxima refeição
Leptina	Tecido adiposo	"Estado" adiposo	Tronco cerebral, núcleo arqueado	Regulação em longo prazo do consumo de alimentos
Grelina	Estômago	Fome, ato de comer	Vagal, hipotálamo	Aumenta a ingestão de alimentos através do aumento do tamanho e do número de refeições

CCK, colecistocinina; GI, gastrointestinal; GLP-1, peptídeo glucagon-símile-1; PYY₃₋₃₆, peptídeo YY.

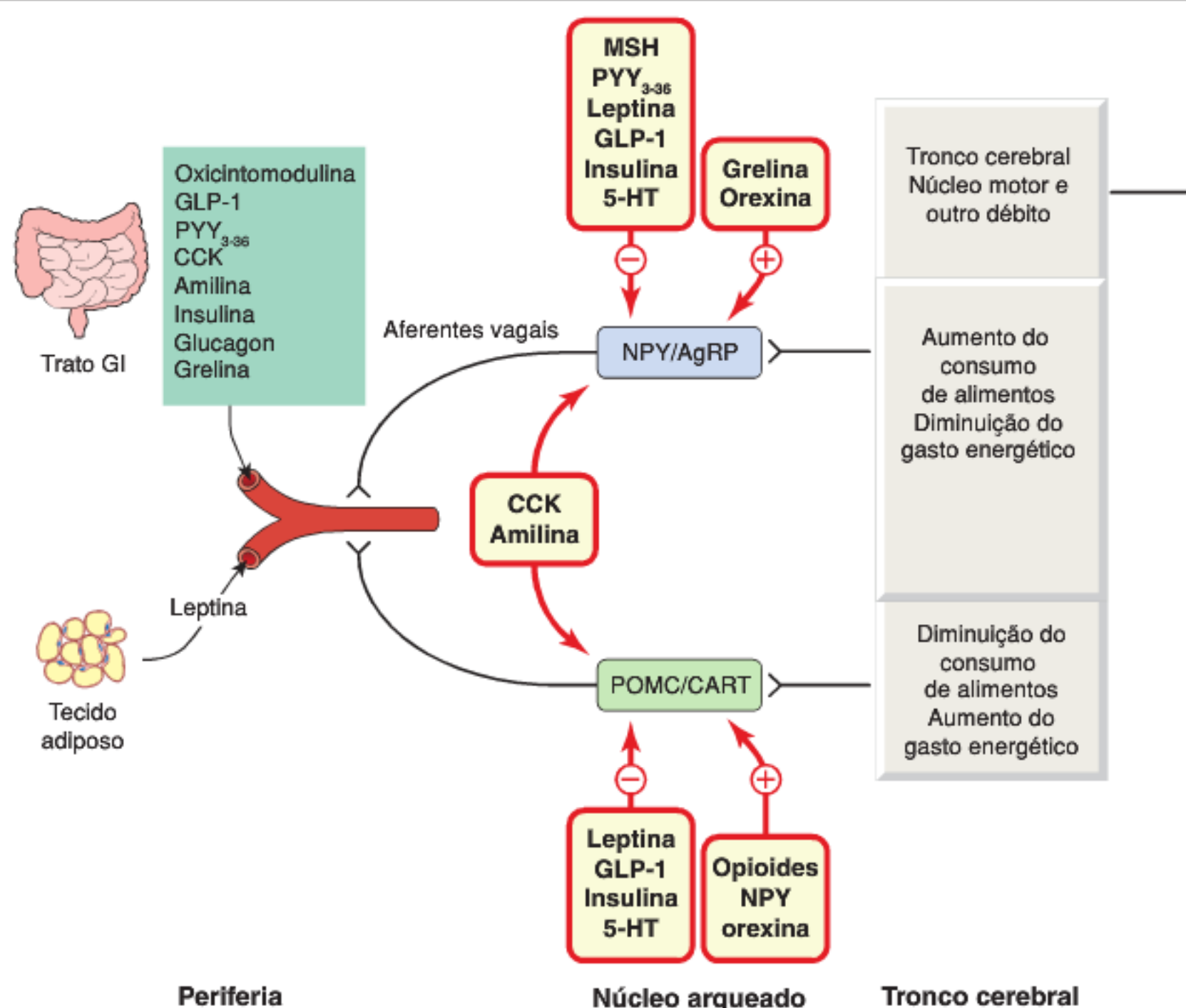


Fig. 31.2 Representação simplificada do papel dos hormônios periféricos e outros mediadores na regulação do equilíbrio energético e depósitos de gordura. O nível primário de controle hipotalâmico é realizado por dois grupos de neurônios, com ações opostas, no núcleo arqueado (ARC). Em um grupo, estão colocalizados os neuropeptídeos Y (NPY) e a proteína agouti-relacionada (AgRP); o outro contém os polipeptídeos pré-pró-opiomelanocortina (POMC) e os transcritos relacionados com cocaína ou anfetamina (CART), que liberam o hormônio melanócito-estimulante (MSH)- α . Hormônios circulantes originados do trato gastrointestinal (GI) ou do tecido adiposo são detectados por receptores vagais ou por outros receptores aferentes, e isto é retransmitido através do núcleo do trato solitário, com a intenção de modificar a atividade desses circuitos neuronais. A influência dos hormônios em cada grupo neuronal está indicada. Os hormônios marcados em azul (p. ex., leptina) chegam através do sangue periférico e influenciam os neurônios do ARC direta ou indiretamente através de sinais neuronais; os mediadores em verde (p. ex., 5-HT, orexina) originam-se de dentro do próprio sistema nervoso central. A ativação do grupo NPY/AgRP, por exemplo, devido à queda dos níveis de leptina ou ao aumento dos níveis de grelina, resulta no aumento do consumo de alimentos e redução do gasto energético. No grupo de neurônios POMC/CART, o aumento dos níveis de leptina ou de outro hormônio ativado pelo excesso de alimentos produz efeito predominantemente inibitório sobre o comportamento alimentar. Muitos outros hormônios, como a colecistoquinina (CCK) e a amilina, também alteram as propriedades dos neurônios do ARC, embora o mecanismo ainda não seja conhecido. GLP-1, peptídeo glucagon-símile-1. (Modificado de Adan et al., 2008.)

nessa conexão. A Tabela 31.1 e a Figura 31.2 resumem as principais características desses hormônios.

A maioria desses fatores é liberada tanto durante quanto em antecipação ao ato do comer, e muitos são de natureza inibitória, produzindo tanto a sensação de saciedade quanto a de satisfação. Duas exceções são o hormônio gástrico, *grelina*, que promove a fome, e a própria leptina, que controla a quantidade de tecido adiposo e, portanto, está mais envolvida com o estado de energia do indivíduo no longo prazo. Os principais alvos para esses hormônios são receptores nas fibras aferentes vagais ou no interior do hipotálamo (ou em algum outro lugar do sistema nervoso central [SNC]). Aqui, eles modulam a liberação de neurotransmissores que exercem a regulação fina sobre o comportamento alimentar, gasto de energia e peso corpóreo. Outras ações desses hormônios peptídicos incluem a liberação de insulina pelas *incretinas*, denominadas *peptídeo glucagon-símile-1* (GLP-1, do inglês, *glucagon-like peptide-1*) e *peptídeo inibitório gástrico* (GIP, do inglês, *gastric inhibitory peptide*).

CURCITOS NEUROLÓGICOS QUE CONTROLAM O PESO CORPORAL E O COMPORTAMENTO ALIMENTAR

CONTROLE DA INGESTÃO DE ALIMENTOS

A maneira pela qual todos esses sinais hormonais são processados e integrados com outras informações viscerossensoriais, gustativas ou olfativas dentro do SNC é complexa. Muitos sítios dentro do SNC estão envolvidos em diferentes aspectos do processo, e estão implicados nisso aproximadamente 50 hormônios e neurotransmissores. A conta que apresentamos aqui é, portanto, uma forma simplificada: a lista de Leituras Adicionais deve ser consultada para um quadro mais completo.

Como estudos iniciais por lesões previram, o hipotálamo é o principal centro cerebral que regula o apetite, comportamento alimentar e estado de energia, embora outros locais no cérebro, como o *núcleo accumbens* (NAc), a *amígdala* e, especialmente, o *núcleo do trato solitário* (NTS) na medula, também sejam muito importantes. Dentro do hipotálamo, o *núcleo arqueado* (ARC), situado na base do terceiro ventrículo, é um sítio-chave. Ele recebe impulsos aferentes originários do trato GI e contém receptores para leptina e outros hormônios importantes. Também possui conexões recíprocas amplas com outras partes do hipotálamo, que estão envolvidas na monitoração do estado energético, em particular o *núcleo paraventricular* e o *hipotálamo ventromedial*. A Figura 31.2 resume algumas das complexas interações que ocorrem no ARC, porém deve-se lembrar que a figura representa somente parte de todo o sistema de controle, e está representada de maneira simplificada.

Dentro do ARC existem dois grupos de neurônios funcionais distintos que exercem efeitos opostos no apetite. Um grupo, denominado *anorexígeno* (supressor do apetite), secreta derivados peptídicos da *pró-opiomelanocortina* (POMC) (como o *hormônio estimulador de melanócito- α* ; α -MSH) ou derivados peptídicos de *transcrições reguladas por cocaína e anfetamina* (CART).⁴ O outro grupo, denominado *orexígeno* (promotor do apetite), secreta o *neuropeptídeo Y* (NPY) ou *peptídeo agouti-relacionado* (AgRP). Como esses grupos de neurônios apresentam funções opostas, a homeostase energética depende, em primeira instância, do equilíbrio entre essas ações, cujos efeitos

finais serão percebidos pelo sistema motor do tronco cerebral como alterações no comportamento alimentar.

As monoaminas como a norepinefrina, 5-hidroxitriptamina (5-HT) e dopamina também desempenham papel importante na modulação dos sinais de saciedade. A norepinefrina encontra-se colocalizada com o NPY em alguns neurônios e potencializa, em muito, sua ação hiperfágica. O déficit de dopamina altera o comportamento alimentar, assim como os agonistas do receptor 5-HT_{2C}; os antagonistas desse receptor apresentam efeito oposto.

Muitos sinais neurais que chegam no trato GI são integrados e são entregues para o hipotálamo pelos NTS da medula. Alguns desses sinais, inclusive aqueles sinais gustativos, olfativos e viscerossensoriais, surgem de aferentes vagais e outros nervos espinais originados no trato GI ou no fígado. Os sinais endócrinos apresentam vias de sinalização mais complexas. Por exemplo, a *colecistocinina* (CCK) é secretada pelo duodeno em resposta ao processo de comer e de digerir alimentos (especialmente gorduras). A CCK atua localmente nos receptores CCK_A no trato GI para estimular os aferentes vagais e pode, também, atuar nos receptores CCK_B no cérebro, funcionando como fator de saciação. A *grelina* também apresenta ações complexas. Ela estimula a liberação do hormônio do crescimento (Cap. 32) e também possui ação direta nos neurônios no ARC para modificar o comportamento alimentar. Os níveis sanguíneos de *grelina* geralmente diminuem após a ingestão de alimentos, porém esse fenômeno não é observado em indivíduos obesos (English *et al.*, 2002). Curiosamente, os polimorfismos no gene da *grelina* podem ser importantes na patogênese da *síndrome de Prader-Willi*, que predispõe à obesidade mórbida.

A leptina também tem como alvo esses neurônios no ARC. A queda nos níveis de leptina ativa os neurônios orexígenos, resultando em aumento da ingestão de alimentos e síntese e armazenamento de gorduras (anabolismo), assim como na diminuição do gasto energético. De forma controversa, o aumento dos níveis de leptina ativa o segundo grupo de neurônios, produzindo o efeito oposto anorexígeno e catabólico.

Os impulsos de outras partes do SNC também podem influenciar o comportamento alimentar. De importância para nós é o impulso proveniente do NAc. Esse centro parece regular aqueles aspectos dirigidos pelo prazer ou recompensa – os chamados aspectos “hedônicos” de comer (ver também Cap. 48). O sistema endocanabinoide é importante nessa resposta. O hipotálamo contém grandes quantidades de 2-araquidônico glicerol e de anandamina, assim como de receptor CB₁ (Cap. 18). A administração de canabinoides endógenos ou exógenos (p. ex., Δ^9 -THC) provoca intensa resposta alimentar.⁵ Por sua vez, esse sistema pode ser modulado por estresse os fatores ambientais.

CONTROLE DO GASTO ENERGÉTICO

A ingestão alimentar balanceada é o gasto calórico necessário para manter o metabolismo, a atividade física e a *termogênese* (produção de calor). Os aspectos metabólicos dos gastos calóricos incluem, entre outras coisas, o trabalho cardiorrespiratório e as ações de muitas enzimas. A atividade física aumenta todos eles, bem como aumenta o gasto calórico pelos músculos esqueléticos. Exposição ao frio ou refeição também estimulam a termogênese, sendo o inverso também verdadeiro. Os efeitos termogênicos, frequentemente dramáticos (20%-40% de aumento), da alimentação podem fornecer proteção parcial contra o desenvolvimento de obesidade.

A porção simpática do sistema nervoso (algumas vezes juntamente com o hormônio da tireoide) desempenha parte significativa na regulação dos gastos calóricos na função cardiovascular e na do músculo esquelético durante a atividade

⁴Assim denominados pois a administração de cocaína ou anfetamina estimula a transcrição desse gene. Sua expressão no hipotálamo está relacionada com o estado nutricional implicado no controle do apetite. Seu receptor não é conhecido, mas, provavelmente, modula a ação do NPY e da leptina.

⁵Esse feito é responsável pela “larica” (aumento voraz do apetite), um dos efeitos adversos comuns de fumar *cannabis*.

física, bem como na resposta termogênica do tecido adiposo e na resposta ao frio. As células adiposas “brancas” e “marrons” (a cor aparentemente é causada pela alta densidade de mitocôndrias) (mas especialmente a segunda) têm papel importante na termogênese. A gordura marrom, densamente innervada pela porção simpática do sistema nervoso, é abundante em roedores e lactentes, embora, nos adultos humanos, essas células, em geral, sejam encontradas mais entremeadas com células de gordura branca. Em razão da grande quantidade de mitocôndrias, são notáveis geradoras de calor, produzindo mais calor e menos ATP do que as células gordurosas brancas. A base para isso, conforme demonstrado em camundongos, é a presença de *proteínas desacoplantes mitocondriais* (UCP, do inglês, *mitochondrial uncoupling proteins*). São conhecidas três isoformas, UCP-1, 2 e 3, e apresentam diferentes distribuições, embora todas sejam encontradas na gordura marrom. Essas proteínas “desacoplam” a fosforilação oxidativa, de modo que as mitocôndrias continuam o metabolismo oxidativo, mas produzem muito menos ATP, promovendo ao final perda de energia na forma de calor. Como se poderia prever, a exposição ao frio ou a administração de leptina aumenta a atividade e (depois de estimulação prolongada) a quantidade de UCP-1 na gordura marrom. A norepinefrina, atuando sobre os receptores β -adrenérgicos (principalmente β_3) na gordura marrom, aumenta a atividade do fator de transcrição do receptor- γ ativado pelo proliferador peroxissômico (PPAR γ , do inglês, *peroxisome proliferator-activated receptor- γ*), que, por sua vez, ativa o gene para UCP-1. A expressão dos receptores β_3 -adrenérgicos diminui em camundongos geneticamente obesos.

OBESIDADE COMO PROBLEMA DE SAÚDE

A obesidade é problema de saúde global crescente e custoso. De acordo com a OMS (dados de 2005), já existem mais de 1,6

bilhão de adultos acima do peso, aproximadamente um quarto dos quais são obesos, de acordo com os critérios descritos anteriormente, e espera-se que essa taxa aumente para 2,3 bilhões de indivíduos com sobrepeso e 700 milhões de indivíduos obesos até 2015. Os níveis nacionais de obesidade variam enormemente, sendo inferiores a 5% na China, no Japão e em partes da África, atingindo perturbadores 75% em partes de Samoa. Os níveis de obesidade nos Estados Unidos, na Europa e no Reino Unido (entre outros) aumentaram três vezes desde 1980, sendo citados números de 31% para os Estados Unidos e cerca de 25% para muitos outros países industrializados (Padwal *et al.*, 2003). A doença não está restrita aos adultos: estima-se que em torno de 22 milhões de crianças abaixo de 5 anos de idade estejam acima do peso. Nos Estados Unidos, o número de crianças acima do peso duplicou, e o número de adolescentes acima do peso triplicou desde 1980. Ironicamente, a obesidade costuma coexistir com desnutrição em muitos países em desenvolvimento. Todas as classes socioeconômicas são afetadas. Nos países mais pobres, são as classes socioeconômicas mais altas que apresentam maior prevalência de obesidade, mas, no Ocidente, geralmente é o inverso.

▼ Conquanto a própria obesidade raramente seja fatal, traz consigo o risco de aumento da suscetibilidade a uma série de alterações metabólicas e a outras, sendo as mais importantes o diabetes tipo 2, as síndromes metabólicas, a hipertensão e as afecções cardiovasculares, os cânceres (particularmente dependentes de hormônios), os problemas respiratórios (principalmente apneia do sono) e digestórios, além da osteoartrite. Um comentarista (Kopelman, 2000) observou que a obesidade “... está começando a substituir a subnutrição e as doenças infecciosas como mais importante geradora de doença”. Os custos totais das doenças relacionadas com a obesidade são difíceis de estimar. Costumam ser citados números na faixa de 2%-7% do orçamento total para atendimento à saúde, mas, provavelmente, isso está subestimado. Cada vez mais, estigmas sociais são colocados sobre indivíduos obesos, levando-os à sensação de isolamento psicológico.

O risco de desenvolver o diabetes tipo 2 (que representa 85% de todos os casos da doença) eleva-se nitidamente com o aumento do IMC. A OMS relata que 90% daqueles com diagnóstico da doença são obesos. Em um estudo da doença em mulheres, o risco para desenvolver o diabetes correlacionou-se estreitamente com o IMC, aumentando cinco vezes quando o IMC era de 25 kg/m² e 93 vezes quando o IMC era de 35 kg/m² ou superior (Colditz *et al.*, 1995). As doenças cardiovasculares também aumentam no indivíduo obeso, e o aumento do tecido adiposo torácico e abdominal reduz o volume pulmonar e dificulta a respiração. Os indivíduos obesos também têm aumento no risco de câncer de cólon, mama, próstata, vesícula, ovário e útero. Numerosas outras alterações associam-se ao excesso do peso corporal, incluindo osteoartrite, hiperuricemia e hipogonadismo masculino. A obesidade mórbida (IMC acima de 40 kg/m²) associa-se a aumento de 12 vezes na mortalidade, na faixa etária de 25 a 35 anos, em comparação com aqueles dessa mesma idade e com IMC de 20 a 25 kg/m².

Balanco calórico



O balanço calórico depende da ingestão alimentar, do armazenamento de energia na gordura e dos gastos calóricos. Na maioria dos indivíduos, o processo é firmemente regulado por um sistema homeostático que integra aferências de alguns sensores internos e fatores externos. Componentes importantes do sistema incluem os seguintes:

- Hormônios que sinalizam o nível de depósitos de gordura (p. ex., leptina). O aumento dos depósitos de gordura leva à elevação da liberação de leptina pelos adipócitos.
- Os hormônios liberados pelo intestino durante a alimentação fornecem a sensação de fome (p. ex., grelina), saciedade (p. ex., CCK) ou satisfação (p. ex., PYY₃₋₃₆).
- Essa informação hormonal, juntamente com os estímulos olfativos, gustativos e viscerossensoriais neurais está integrada ao hipotálamo, sendo o núcleo arqueado o sítio principal.
- Dois grupos opostos de neurônios presentes no núcleo arqueado recebem os sinais hormonais entre outros. Esses produtos secretadores de POMC/CART promovem a alimentação, enquanto aqueles que secretam NYP/AgRP inibem a alimentação. Muitos outros neurotransmissores no SNC (p. ex., endocanabinoides) estão envolvidos.
- A rede de débito desse processo é confiada a outros sítios no núcleo do tronco motor cerebral que controla o comportamento alimentar.

FISIOPATOLOGIA DA OBESIDADE HUMANA

Na maioria dos adultos, a gordura corporal e o peso corporal continuam mais ou menos constantes durante muitos anos, até décadas, mesmo com grandes variações da ingestão alimentar e do gasto calórico — chegando a cerca de um milhão de calorias por ano. O estado de equilíbrio do peso corporal e o IMC de um indivíduo, como foi enfatizado anteriormente, são o resultado da integração de múltiplas vias regulatórias que interagem entre si. Como, então, sobrevém a obesidade? Por que é tão difícil para o obeso perder peso e manter seu peso mais baixo?

O principal determinante, manifestadamente, é o desequilíbrio dos mecanismos homeostáticos que controlam o balanço calórico, mas os atributos genéticos também são subjacentes

a essa alteração. Outros fatores, como elevada disponibilidade alimentar e falta de atividade física, contribuem, e há, é claro, aspectos sociais, culturais e psicológicos. Avaliaremos adiante o desequilíbrio dos mecanismos homeostáticos e os atributos genéticos na obesidade. O papel dos aspectos sociais, culturais e psicológicos deixaremos (com um profundo suspiro de alívio) para os psicossociólogos!

INGESTÃO ALIMENTAR E OBESIDADE

Como destacam Spiegelman & Flier (1996), “*não é preciso ser engenheiro espacial para observar que o aumento da ingestão de alimentos tende a associar-se à obesidade*”. O obeso típico, geralmente, aumentará mais ou menos 20 kg durante uma década. Isso significa que há excesso do ganho de energia em relação à necessidade energética, inicialmente no valor de 30-40 kcal, aumentando gradualmente até manter o aumento do peso corporal.

O tipo de alimento ingerido, bem como sua quantidade, poderá perturbar a homeostase de energia. As gorduras são itens alimentares ricos em energia, e pode ser que os mecanismos que regulam o apetite reajam rapidamente aos carboidratos e proteínas, porém lentamente demais para impedir o indivíduo de consumir muito antes que os sistemas de saciedade entrem em jogo.

No entanto, quando os indivíduos obesos reduzem sua ingestão de calorias, como parte de regime de dieta, eles se alternam para o balanço negativo. Quando perdem peso, a taxa metabólica de repouso diminui e há redução concomitante do gasto de energia. Desse modo, um indivíduo que era previamente obeso e, no presente, apresenta peso normal, geralmente precisa de menos calorias para manter aquele peso que um indivíduo que jamais foi obeso. A diminuição do gasto calórico parece ser amplamente causada por alteração na eficiência de conversão de energia química em trabalho mecânico nos músculos esqueléticos. Essa adaptação à redução calórica contribui para a dificuldade de manter a perda de peso por dieta.

EXERCÍCIO FÍSICO E OBESIDADE

É habitual dizer-se que somente o exercício eficiente em combater a obesidade vai empurrar a cadeira para longe da mesa. Agora, reconhece-se que a atividade física — ou seja, aumento do gasto de energia — tem papel muito mais positivo em reduzir o armazenamento de gordura e ajustar o balanço calórico no obeso, particularmente se associada a modificações da dieta. Um estudo populacional natural ocasional fornece um exemplo. Há muitos anos, uma tribo de índios Pima separou-se em dois grupos. Um grupo foi assentado no México e continuou a viver simplesmente ao nível de subsistência, comendo frugalmente e passando a maior parte da semana em trabalho físico duro. Em geral, são magros e com baixa incidência de diabetes tipo 2. O outro grupo mudou-se para os Estados Unidos — ambiente com fácil acesso a alimentos calóricos e menos necessidade de trabalho físico duro. São, em média, 26 kg mais pesados que o grupo mexicano e têm incidência elevada de diabetes tipo 2 de início precoce.

OBESIDADE COMO ALTERAÇÃO DO CONTROLE HOMEOSTÁTICO DO BALANÇO CALÓRICO

A regulação em longo prazo do equilíbrio energético por sinais adiposos como leptina e insulina obviamente ocorre contra um fundo de variações diárias quanto ao tamanho, frequência e conteúdo da refeição.⁶ Como o controle homeos-

tático do balanço calórico é extremamente complexo, não é fácil determinar exatamente o que ocorre de errado na obesidade. Quando a história da leptina foi revelada, pensou-se que alterações na cinética da leptina poderiam fornecer alguma explicação simples. Há variação interindividual na sensibilidade à leptina, e alguns indivíduos parecem produzir quantidades insuficientes desse hormônio. Paradoxalmente, contudo, a leptina plasmática costuma ser mais elevada nos indivíduos obesos, em comparação com os indivíduos não obesos, e não mais baixa, como seria esperado. A razão para isso é que a resistência à leptina, ao contrário da insuficiência do hormônio, é o que se tem de mais prevalente na obesidade. Tal resistência poderia ser causada por defeitos no transporte de leptina na circulação ou para o SNC, nos receptores de leptina no hipotálamo (como ocorre nos camundongos *db/db*) ou na sinalização pós-receptor.

Outros mediadores, que não a leptina, certamente estão implicados na obesidade. Por exemplo, o TNF- α , uma citocina que pode retransmitir informações do tecido adiposo para o cérebro, aumenta no tecido adiposo de obesos resistentes à insulina. Outra alteração fisiopatológica na obesidade é a redução da sensibilidade à insulina no músculo e na gordura, podendo ocorrer também diminuição da função dos receptores β_3 -adrenérgicos no tecido adiposo marrom (ver anteriormente); por outro lado, a UCP-2, uma das proteínas que desacoplam a fosforilação oxidativa nos adipócitos, poderia ser disfuncional em indivíduos obesos.

Outra sugestão é que alterações na função de receptores nucleares específicos, como o PPAR α , β e γ , podem desempenhar algum papel na obesidade. Esses receptores regulam a expressão gênica das enzimas associadas à homeostase de lipídeos e da glicose, além de também promoverem a gênese de tecido adiposo. O PPAR γ expressa-se preferencialmente nas células de gordura e torna-se sinérgico com outro fator de transcrição, o C/EBP α , para converter células precursoras em células gordurosas (Spiegelman & Flier, 1996). O gene para o UCP (ver anteriormente) nas células de gordura branca também possuem sítios reguladores que respondem a PPAR α e C/EBP α . As *tiazolidinedionas* ligam-se ao PPAR γ e o ativam (Cap. 30). Uma delas, a **pioglitazona**, está autorizada no Reino Unido para tratamento de diabetes tipo 2, e ambas causam ganho de peso. A fisiopatologia da obesidade poderia envolver alteração(ões) em qualquer dos múltiplos outros fatores do balanço calórico.

FATORES GENÉTICOS E OBESIDADE

Análises de estudos em larga escala (mais de 100.000), em pares de gêmeos humanos mono e dizigóticos, indicam que 50%-90% da variação do IMC pode ser atribuída a fatores genéticos e sugerem papel relativamente menor para fatores ambientais (Barsh *et al.*, 2000). Essa conclusão pode parecer surpreendente, mas estudos sobre alimentação, usando roedores de laboratório, com a ingestão alimentar sendo mantida constante, demonstraram a importância da constituição genética para a regulação do peso corporal, e isso é particularmente verdadeiro para as dietas hipergordurosas. O ponto de vista prevalente é que a suscetibilidade à obesidade é amplamente determinada por fatores genéticos, enquanto os fatores ambientais determinam a expressão da doença.

A descoberta de que mutações espontâneas originadas em genes únicos (p. ex., o genótipo *ob/ob*) produziam fenótipos obesos em camundongos levou à busca por genes equivalentes no homem. Uma revisão identificou (Pérusse *et al.*, 2005) mais de 170 casos humanos de obesidade, que puderam ser rastreados até mutações gênicas únicas em 10 genes diferentes. Algumas vezes, são observadas mutações no receptor da leptina ou em POMC, mas as mutações no receptor da melanocortina (MC)₄ parecem ser mais prevalentes (3%-5%) nos

⁶Até o tipo de flora intestinal vem sendo minuciosamente estudado como potencial fator determinante da obesidade. A noção de que isso poderia ser suplementado com probióticos para modificar o risco tem atraído atenção. *Holy shit!* foi o título de um artigo em uma revista sobre o assunto (*The Economist*, 12 de novembro de 2009).

Obesidade

- A obesidade é um distúrbio multifatorial do balanço calórico, no qual a aquisição de calorias, a longo prazo, excede o gasto de energia.
- Um indivíduo com IMC (W/h^2) de 20-25 kg/m^2 é considerado como de peso corporal saudável, com IMC de 25-30 kg/m^2 , como com sobrepeso e, com IMC > 30 kg/m^2 , como obeso.
- A obesidade é um problema crescente nos países mais ricos; a incidência — no presente, de aproximadamente 30% nos Estados Unidos e 15%-20% na Europa — está aumentando.
- O IMC > 30 kg/m^2 aumenta significativamente o risco de diabetes tipo 2, hipercolesterolemia, hipertensão, cardiopatia isquêmica, cálculos biliares e alguns cânceres.
- As causas da obesidade podem incluir:
 - fatores da dieta, sociais, financeiros e culturais além de exercícios
 - susceptibilidade genética
 - deficiências na síntese e ação da leptina ou outros sinais provenientes de hormônios intestinais
 - defeitos nos sistemas neuronais hipotalâmicos que respondem a qualquer um desses sinais
 - defeitos nos sistemas que controlam os gastos de energia (p. ex., redução da atividade simpática), diminuição dos gastos de energia metabólicos ou diminuição da termogênese causada por redução de tono mediada pelos receptores adrenérgicos β_3 e/ou disfunção de proteínas que desacoplam a fosforilação oxidativa

pacientes obesos (p. ex., ver Barsh *et al.*, 2000). Contudo, em geral, a obesidade humana deve ser vista como alteração poligênica envolvendo interação entre muitos genes. No momento da escrita deste texto, aproximadamente 600 genes, marcadores e regiões cromossômicas estavam em investigação para relacioná-los com a obesidade humana (Pérusse *et al.*, 2005).

Outros genes que parecem estar envolvidos incluem os dos receptores β_3 -adrenérgicos e dos receptores de glicocorticoides. A diminuição da função do gene do receptor β_3 -adrenérgico poderia estar associada ao comprometimento da lipólise na gordura branca ou à termogênese na gordura marrom. Mutação desse gene demonstrou estar associada a obesidade abdominal, resistência à insulina e diabetes do tipo 2 de início precoce em alguns indivíduos, além de propensão acentuada para ganho de peso em um grupo separado de indivíduos com obesidade mórbida. Alterações da função do receptor de glicocorticoides poderiam estar associadas à obesidade através do efeito permissivo dos glicocorticoides sobre vários aspectos do metabolismo de gorduras e balanço calórico. A importância dos polimorfismos no gene na grelina já foi mencionada.

ENFOQUES FARMACOLÓGICOS DO PROBLEMA DA OBESIDADE

As primeiras armas na luta contra a obesidade são dieta e exercício. Infelizmente, costumam falhar ou mostrar eficácia somente por curto prazo, deixando apenas as técnicas cirúrgicas (como a colocação de grampos ou derivação gástrica)⁷

⁷Tal cirurgia *bariátrica* (perda de peso) deve pelo menos parte de sua eficácia às alterações nos níveis dos hormônios que regulam o comportamento alimentar.

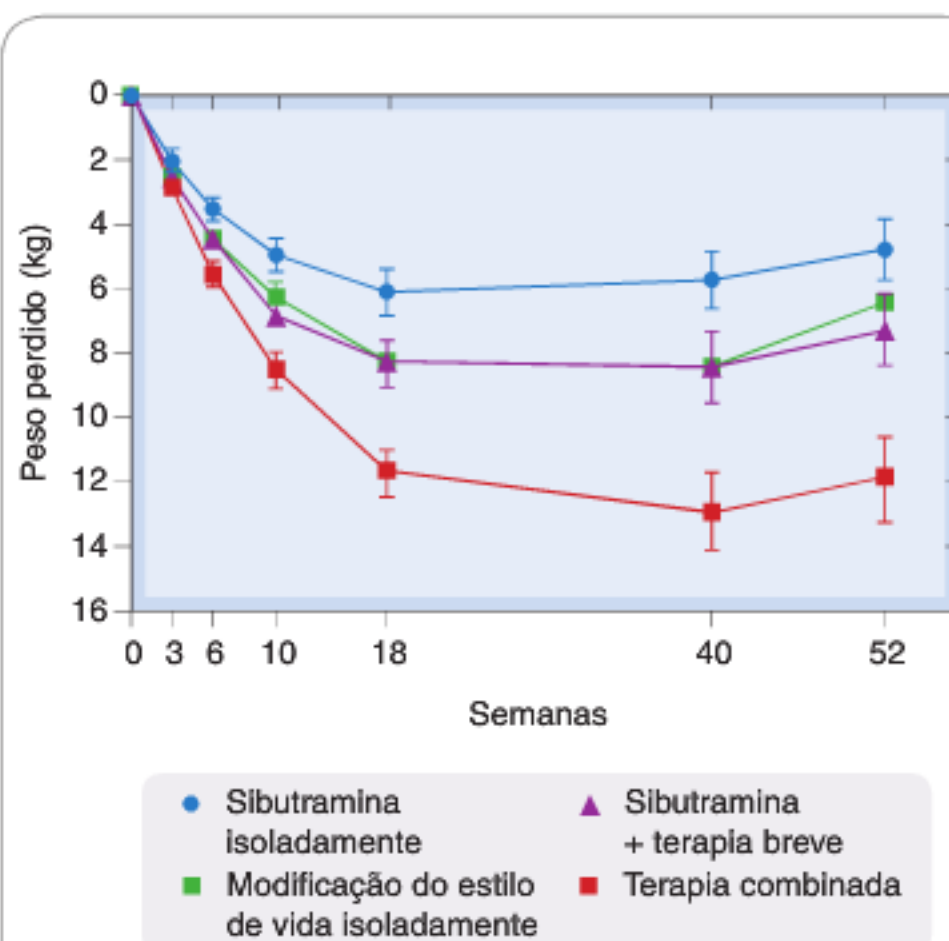


Fig. 31.3 Efeito do tratamento com sibutramina isoladamente ou em combinação com modificação no estilo de vida. Neste estudo, 224 pacientes obesos foram tratados somente com sibutramina, ou somente tiveram aconselhamento para modificar o estilo de vida, ou foram tratados com a sibutramina em conjunto com um "breve" ou mais extenso programa de aconselhamento do estilo de vida. O eixo Y mostra a perda de peso em kg (\pm EP) por tempo (eixo X). É evidente que a sibutramina é muito mais eficaz como terapia para perda de peso quando combinada com alterações no estilo de vida do paciente. Isso é uma experiência comum quando se trata de obesidade. (De Wadden *et al.*, 2005.)

ou a terapia medicamentosa como alternativas viáveis. A cirurgia é muito mais eficaz que os fármacos licenciados até o momento.

A tentativa de controlar o apetite com fármacos tem tido história longa e muito peculiar. Muitos tipos de "anorexígenos" (p. ex., supressores do apetite) foram testados no passado, inclusive o agente de desacoplamento **dinitrofenol (DNP)**, as **anfetaminas** e a **fenfluramina**. No entanto, já não são usados, e o único fármaco atualmente (2010) autorizado no Reino Unido para o tratamento de obesidade é o **orlistate** (ver a seguir). Não deve ser utilizado sem modificação da dieta ou outra terapia (p. ex., exercício). Como seria de se imaginar, a busca de mais agentes antiobesidade eficazes é assunto de esforço prodigioso pela indústria farmacêutica.

SIBUTRAMINA

A **sibutramina** inibe a captura de 5-HT e de norepinefrina nos sítios hipotalâmicos que regulam a ingestão alimentar.⁸ Seus principais efeitos são reduzir a ingestão alimentar e causar perda de peso dose-dependente (Fig. 31.3), sendo a perda de peso associada à diminuição dos fatores de risco relacionados à obesidade. A sibutramina aumenta a saciedade, e relata-se

⁸Muitos fármacos antidepressivos atuam através do mesmo mecanismo (Cap. 46) e também causam perda de peso através da redução do apetite. Entretanto, a sibutramina não apresenta propriedades antidepressivas. Além disso, pacientes depressivos geralmente são obesos, e os fármacos antidepressivos são utilizados para tratar ambas as condições (Appolinario *et al.*, 2004).

que produz redução da medida da cintura (*i. e.*, redução de gordura visceral), diminuição dos triglicerídeos plasmáticos e das lipoproteínas com densidade muito baixa. Ademais, diz-se que ocorrem efeitos benéficos sobre a hiperinsulinemia e a taxa de metabolismo da glicose. Há algumas evidências de que a perda de peso se associe a gastos mais elevados de energia, possivelmente através do aumento na termogênese mediada pela porção simpática do sistema nervoso.

Em metanálise de três estudos de tratamento por longo prazo, comparando a sibutramina com placebo (Padwal *et al.*, 2003), concluiu-se que houve perda de peso de 4,6% depois de tratamento por 1 ano com o fármaco, e aumento de 15% no número de pacientes que perderam mais de 10% de seu peso corporal. A sibutramina foi muito mais eficaz quando combinada com modificação no estilo de vida (Wadden *et al.*, 2005) e geralmente só é recomendada em conjunto com tais medidas.

A autorização para comercialização da sibutramina foi recentemente suspensa pela European Medicines Agency em razão de preocupações de que seu risco cardiovascular (ver a seguir) supere seus benefícios.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS E EFEITOS ADVERSOS

A sibutramina é administrada por via oral e é bem absorvida; sofre extenso metabolismo de primeira passagem. Os metabólitos são responsáveis pelas ações farmacológicas. Os níveis sanguíneos de equilíbrio dos metabólitos ocorrem em 4 dias. Os metabólitos ativos são inativados no fígado, e 85% dos resíduos inativos são eliminados na urina e nas fezes.

A sibutramina aumenta a frequência cardíaca e a pressão arterial e é contraindicada em casos de hipertensão, que geralmente coexiste com a obesidade. Outros efeitos adversos incluem boca seca, constipação, insônia e interações com fármacos (p. ex., antidepressivos; Cap. 46).

ORLISTATE

No intestino, o **orlistate** reage com resíduos de serina nos sítios ativos das lipases gástrica e pancreática, inibindo irreversivelmente essas enzimas e, assim, impedindo a degradação da gordura da dieta a ácidos graxos e gliceróis. Portanto, ele reduz a absorção de gordura e correspondentemente aumenta a eliminação fecal para aproximadamente 30% de gordura na dieta. Administrado juntamente com dieta hipocalórica a indivíduos obesos, produz perda modesta, mas consistente, de peso, em comparação com controles tratados com placebo. Em metanálise de 11 ensaios de longo prazo controlados com placebo, englobando mais de 6.000 pacientes, o orlistate promoveu redução 2,9% maior do peso corporal do que no grupo-controle, e 12% mais pacientes perderam 10% ou mais de peso corporal, em comparação com os controles (Padwal *et al.*, 2003).

Relatou-se, também, que o orlistate mostra-se eficaz em pacientes portadores de diabetes tipo 2 e outras complicações do diabetes, sendo ativo ainda na redução dos níveis de leptina e da pressão arterial, na proteção às alterações da secreção biliar induzidas pela redução do peso corporal, no retardo do esvaziamento gástrico e das secreções gástricas, na melhora de vários índices metabólicos importantes, e não interfere na liberação ou ação dos hormônios da tireoide e de outros hormônios importantes (Curran & Scott, 2004). Não induz alteração no gasto de energia.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS E EFEITOS ADVERSOS

Virtualmente todo (97%) o orlistate é eliminado nas fezes (83% inalterados), sendo absorvidas apenas quantidades desprezíveis do fármaco ou de seus metabólitos.

Podem ocorrer cólicas abdominais, flatos com secreção e incontinência fecal, assim como *borborigmo* intestinal e manchas oleosas nas roupas. Surpreendentemente, em vista da possibi-

Usos clínicos dos fármacos antiobesidade



- O principal tratamento da obesidade é dieta adequada e aumento dos exercícios.
- O **orlistate**, que promove má absorção de gorduras, é indicado para indivíduos muito obesos, especialmente com fatores de risco cardiovasculares adicionais (p. ex., diabetes *mellitus*, hipertensão).
- Muitos supressores do apetite de ação central foram retirados em razão da presença de dependência, hipertensão pulmonar ou outros efeitos adversos sérios.

lidade da ocorrência desses efeitos antissociais, o fármaco é bem tolerado. Pode ser necessária terapia suplementar com vitaminas lipossolúveis. A absorção das pílulas contraceptivas e da ciclosporina (Cap. 26) pode ser reduzida. Provavelmente, a redução da absorção das pílulas contraceptivas não é clinicamente significativa, porém o caso da ciclosporina é mais grave. Devido ao seu bom registro de segurança, o orlistate foi recentemente licenciado para ser incluído com alguns medicamentos que não precisam de prescrição para perda de peso.

NOVOS ENFOQUES DA TERAPIA DA OBESIDADE

Casos raros de deficiência de leptina tiveram sucesso com tratamento de longo prazo com esse hormônio, mas essa é uma intervenção incomum, sendo improvável que tenha uso mais que limitado no futuro. Muitos outros enfoques estão sendo tentados; de fato, uma revisão abrangente da área estimou que houve mais de 150 agentes novos em desenvolvimento (Kaplan, 2005). Alguns destes visam explorar a ação ou a produção de sinais de saciedade neuroendócrina, como a CCK, para produzir supressão do apetite. Muitos desses hormônios de saciedade do trato GI produzem tais efeitos quando administrados sistematicamente em humanos ou roedores, embora nem sempre sejam úteis; por exemplo, a CCK reduz o tamanho da refeição, porém aumenta a frequência da mesma (West *et al.*, 1984).

Outras estratégias visam alterar os níveis de neurotransmissores no SNC, como o NPY ou as melanocortinas, que transduzem alterações nesses sinais hormonais normais (Halford, 2006). A possibilidade de tratamento do próprio receptor MC₄ como alvo medicamentoso, juntamente com a observação de que defeitos na sinalização de MC₄ são prevalentes na obesidade, tem atraído muito interesse da indústria farmacêutica.

Devido à importância do sistema nervoso simpático no controle da regulação energética, pode-se prever que os agonistas dos receptores β_3 -adrenérgicos possam ser úteis. Esse campo foi extensivamente estudado (ver Arch, 2008, para revisão recente), porém até o momento falhou em produzir um fármaco aceitável. A busca continua.

Outro novo enfoque originou-se da pesquisa no campo dos canabinoides (o Cap. 18 traz mais detalhes). Como mencionado anteriormente, o sistema de endocanabinoides está envolvido na regulação do comportamento alimentar, e a partir dessa observação surgiu a ideia de que este poderia ser um local útil para intervenção farmacológica. Tal fármaco foi o antagonista seletivo do receptor CB₁, o **rimonabanto**, que, originalmente, foi desenvolvido para o tratamento do tabagismo. Esse fármaco foi introduzido na terapia após alguns testes clínicos com resultados encorajadores (Fig. 18.5), porém, posteriormente, foi retirado em 2008, devido aos efeitos adversos sobre o humor, observados em alguns pacientes.

REFERÊNCIAS E LEITURA ADICIONAL

Regulação do peso corporal

- Adan, R.A., Vanderschuren, L.J., la Fleur, S.E., 2008. Anti-obesity drugs and neural circuits of feeding. *Trends Pharmacol. Sci.* 29, 208–217. (Visão geral bem acessível sobre essa área. Recomendada)
- Ahima, R.S., Flier, J.S., 2000. Leptin. *Annu. Rev. Physiol.* 62, 413–437. (Revisão abrangente da leptina: sua expressão, suas ações no hipotálamo, seu papel na homeostase energética e outras ações)
- Ahima, R.S., Osei, S., 2001. Molecular regulation of eating behaviour: new insights and prospects for future strategies. *Trends Mol. Med.* 7, 205–213. (Revisão sucinta e louvável; com figuras excelentes e tabelas úteis dos mediadores envolvidos na estimulação e inibição do comportamento alimentar)
- English, P.J., Ghatei, M.A., Malik, I.A., et al., 2002. Food fails to suppress ghrelin levels in obese humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87, 2984–2987.
- Farooqi, I.S., Jebb, S.A., Langmack, G., et al., 1999. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N. Engl. J. Med.* 341, 879–884. (Um artigo clássico sobre o papel da leptina no controle do comportamento alimentar e controle do peso)
- Frühbeck, G., Gómez-Ambrosi, J., Muruzábal, F.J., Burrell, M.A., 2001. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signalling in energy metabolism regulation. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 280, E827–E847. (Revisão detalhada abordando os receptores e fatores secretados pela célula adiposa, bem como a função desses fatores na homeostase energética)
- Kennedy, G.C., 1953. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 140, 578–592. (Trabalho que formula, com base em experimentos com ratos, a ideia de que há um mecanismo homeostático localizado no hipotálamo para o controle da gordura corporal)
- Schwartz, M.W., Woods, S.C., Porte, D.J., et al., 2000. Central nervous control of food intake. *Nature* 404, 661–671. (Resumo de um modelo que apresenta os papéis dos hormônios e neuropeptídeos no controle da ingestão de alimentos. Diagramas extraordinários. Observe que há vários outros artigos excelentes sobre a obesidade nesse suplemento da Nature Insight)
- Spiegelman, B.M., Flier, J.S., 1996. Adipogenesis and obesity: rounding out the big picture. *Cell* 87, 377–389.
- Spiegelman, B.M., Flier, J.S., 2001. Obesity regulation and energy balance. *Cell* 104, 531–543. (Excelente revisão com abordagem atualizada sobre o controle do SNC no suprimento energético/peso corporal, obesidade monogênica, fisiologia da leptina, circuitos neurais centrais, da via da melanocortina, do papel da insulina e da termogênese adaptativa)
- Weigle, D.S., 1994. Appetite and the regulation of body composition. *FASEB J.* 8, 302–310.

Obesidade como enfermidade

- Colditz, G.A., Willett, W.C., Rotnitzky, A., Manson, J.E., 1995. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann. Intern. Med.* 122, 481–486.
- Kopelman, P.G., 2000. Obesity as a medical problem. *Nature* 404, 635–643.

Genética da obesidade

- Barsh, G.S., Farooqi, I.S., O'Rahilly, S., 2000. Genetics of body-weight regulation. *Nature* 404, 644–651.
- Loos, R.J., Rankinen, T., 2005. Gene–diet interactions on body weight changes. *J. Am. Diet. Assoc.* 105 (Suppl. 1), S29–S34. (Discute estudos sobre a interação gene × ambiente relacionada com a obesidade, valendo-se de dados obtidos de pesquisas com gêmeos monozigóticos e genes candidatos)
- Pérusse, C., Rankinen, T., Zuberi, A., et al., 2005. The human obesity gene map: the 2004 update. *Obes. Res.* 13, 381–490. (Revisão detalhada dos genes, marcadores e regiões cromossômicas associados à obesidade humana)
- Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., et al., 1994. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 372, 425–432.

Fármacos utilizados na obesidade

- Appolinario, J.C., Bueno, J.R., Coutinho, W., 2004. Psychotropic drugs in the treatment of obesity: what promise? *CNS Drugs* 18, 629–651.
- Chiesi, M., Huppertz, C., Hofbauer, K.G., 2001. Pharmacotherapy of obesity: targets and perspectives. *Trends Pharmacol. Sci.* 22, 247–254.

(Revisão sucinta e admirável; tabela dos alvos potenciais e figuras simples e úteis das vias centrais e periféricas da regulação da energia e da regulação da termogênese)

- Clapham, J.C., Arch, J.R.S., Tadayyon, M., 2001. Anti-obesity drugs: a critical review of current therapies and future opportunities. *Pharmacol. Ther.* 89, 81–121. (Revisão abrangente que aborda, para suprimento de energia, aminas biogênicas, canabinoides, neuropeptídeos, leptina, peptídeos do trato gastrointestinal e inibidores da absorção de gordura, e, para o consumo de energia, agonistas dos receptores β_3 -adrenérgicos e proteínas de desacoplamento)
- Collins, P., Williams, G., 2001. Drug treatment of obesity: from past failures to future successes? *Br. J. Clin. Pharmacol.* 51, 13–25. (Visão geral – de uma perspectiva clínica – dos fármacos contra obesidade atualmente disponíveis e dos futuros fármacos potenciais; bem escrita)
- Crowley, V.E.F., Yeo, G.S.H., O'Rahilly, S., 2002. Obesity therapy: altering the energy intake-and-expenditure balance sheet. *Nat. Rev. Drug Discov.* 1, 276–286. (Revisão que ressalta que as abordagens farmacológicas do tratamento da obesidade necessitam alterar o equilíbrio entre o suprimento e o consumo energéticos e/ou alterar a divisão dos nutrientes entre tecido magro e gordura)
- Curran, M.P., Scott, L.J., 2004. Orlistat: a review of its use in the management of patients with obesity. *Drugs* 64, 2845–2864.
- James, W.P.T., Finer, N., Kopelman, P., et al., 2000. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. *Lancet* 356, 2119–2125. (Registro dos resultados de um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado e multicêntrico)
- Padwal, R., Li, S.K., Lau, D.C., 2003. Long-term pharmacotherapy for overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 27, 1437–1446.
- Wadden, T.A., Berkowitz, R.I., Womble, G., et al., 2005. Randomized trial of lifestyle modification and pharmacotherapy for obesity. *N. Engl. J. Med.* 353, 2111–2120.

Futuros fármacos no tratamento da obesidade

- Arch, J.R., 2008. The discovery of drugs for obesity, the metabolic effects of leptin and variable receptor pharmacology: perspectives from beta3-adrenoceptor agonists. *Naunyn. Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 378, 225–240. (Uma revisão abrangente que foca na busca por fármacos antiobesidade que atuam através do receptores β_3 -adrenérgicos. Comentários úteis e compreensão sobre esse campo como um todo)
- Di Marzo, V., Matias, I., 2005. Endocannabinoid control of food intake and energy balance. *Nat. Neurosci.* 8, 585–589. (Uma discussão do suposto papel dos endocanabinoides nesse mecanismo fisiológico complexo; também avalia as aplicações terapêuticas que estão surgindo nessa área)
- Fong, T.M., 2008. Development of anti-obesity agents: drugs that target neuropeptide and neurotransmitter systems. *Expert Opin. Investig. Drugs* 17, 321–325. (Fala sobre os fármacos em estágio avançado do desenvolvimento que têm como alvo as vias regulatórias neuropeptídicas discutidas neste capítulo)
- Halford, J.C., 2006. Obesity drugs in clinical development. *Curr. Opin. Investig. Drugs* 7, 312–318.
- Kaplan, L.M., 2005. Pharmacological therapies for obesity. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 34, 91–104.
- Lefebvre, P.J., Scheen, A.J., 2001. Obesity: causes and new treatments. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabet.* 109 (Suppl. 2), S215–S224.
- Mertens, I.L., Van Gaal, L.F., 2000. Promising new approaches to the management of obesity. *Drugs* 60, 1–9.
- West, D.B., Fey, D., Woods, S.C., 1984. Cholecystokinin persistently suppresses meal size but not food intake in free-feeding rats. *Am. J. Physiol.* 246, R776–R787.

Livros

- Wilding, J.P.H. (Ed.), 2008. Pharmacotherapy of obesity. In: Parnham, M.J., Bruinvels, J. (Eds.), *Milestones in drug therapy*. Birkhäuser, Basel. (Este livro cobre uma grande variedade de tópicos associados à obesidade e ao seu tratamento. Os contribuidores são especialistas nesse campo)

Recursos úteis na web

- <http://www.who.int> (Web page da OMS que traz dados sobre a prevalência da “globesidade” e sua distribuição pelo mundo; clique no link Health topics e navegue até Obesity na lista alfabética de tópicos, para obter mais informações)

32

A hipófise e o córtex suprarrenal

CONSIDERAÇÕES GERAIS

A hipófise e a glândula suprarrenal são os principais locais de síntese e liberação de hormônios que afetam profundamente a bioquímica e a fisiologia de quase todas as células, e são cruciais para o entendimento das ações de muitos fármacos endócrinos, anti-inflamatórios e outros. A hipófise é controlada por hormônios liberados a partir do hipotálamo, e o eixo hipotalâmico-hipofisário, por sua vez, controla a atividade da glândula suprarrenal (e de outras glândulas endócrinas). Na primeira parte deste capítulo, estudaremos o controle da função hipofisária por hormônios hipotalâmicos e reveremos os papéis fisiológicos e usos clínicos dos hormônios da hipófise anterior e posterior. A segunda parte do capítulo concentra-se nas ações dos hormônios da suprarrenal e, em particular, no efeito anti-inflamatório dos glicocorticoides. Este capítulo deve ser lido em conjunto com as seções relevantes dos Capítulos 3 e 26.

A GLÂNDULA HIPÓFISE

A hipófise é composta de três estruturas diferentes, formadas a partir de dois precursores embriológicos diferentes. A adeno-hipófise e o lobo intermediário são derivados da endoderme da cavidade bucal, enquanto a neuro-hipófise é derivada da ectoderme neural. As principais partes da glândula, os lobos anterior e posterior, recebem aferências neuronais independentes a partir do hipotálamo, com o qual têm íntima relação funcional.

GLÂNDULA HIPOFISÁRIA ANTERIOR (ADENO-HIPÓFISE)

A adeno-hipófise secreta vários hormônios cruciais para a função fisiológica normal. Nesse tecido, há células especializadas, tais como *corticotrofos*, *lactotrofos* (*mamotrofos*), *somatotrofos*, *tireotrofos* e *gonadotrofos*, que secretam hormônios que regulam diferentes órgãos endócrinos do corpo (Tabela 32.1). Entremeados por estas, existem outros tipos celulares, incluindo as células *foliculoestreladas*, que têm influência nutricional e regulatória sobre células endócrinas secretoras de hormônios.

A secreção da adeno-hipófise é amplamente regulada através da liberação de “fatores” pelo hipotálamo — hormônios locais efetores — que chegam à hipófise através da corrente sanguínea.¹ O suprimento sanguíneo que chega ao hipotálamo divide-se para formar uma rede de capilares, o plexo primário (Fig. 32.1), que se escoa para os *vasos portais* hipofisários. Estes passam pelo pedículo da hipófise para

suprir um plexo secundário de capilares na adeno-hipófise. Neurônios peptidérgicos no hipotálamo secretam vários hormônios liberadores ou inibitórios diretamente nos capilares do plexo capilar primário (Tabela 32.1 e Fig. 32.1). A maioria destes regula a secreção de hormônios do lobo anterior, embora os hormônios melanócito-estimulantes (MSHs do inglês, *melanocyte-stimulating hormones*) sejam secretados principalmente a partir do lobo intermediário.

Vias de retroalimentação (*feedback*) negativa entre os hormônios do hipotálamo, a adeno-hipófise e as glândulas endócrinas periféricas regulam a liberação de hormônios estimuladores e atuam nas funções dos componentes individuais do sistema endócrino como um conjunto funcional. Em vias *longas de retroalimentação negativa*, os hormônios secretados pelas glândulas periféricas exercem ações regulatórias, tanto no hipotálamo, quanto na adeno-hipófise. Os mediadores das vias *curtas de retroalimentação negativa* são hormônios da adeno-hipófise que atuam diretamente no hipotálamo.

Os neurônios peptidérgicos do hipotálamo são influenciados por outros centros do sistema nervoso central (SNC), mediados por vias que liberam dopamina, norepinefrina, 5-hidroxitriptamina e peptídeos opioides (que são particularmente abundantes no hipotálamo; Cap. 19). O controle hipotalâmico da adeno-hipófise também é exercido através da *via dopaminérgica túbero-hipofisária* (Cap. 38), cujos neurônios ficam justapostos ao plexo primário de capilares. A dopamina secretada diretamente na circulação portal hipofisária chega à adeno-hipófise através do sangue.

HORMÔNIOS HIPOTALÂMICOS

A secreção dos hormônios da adeno-hipófise é, portanto, primariamente regulada pelos fatores liberados que são originados no hipotálamo. Eles estão listados na Tabela 32.1 e são descritos em mais detalhes adiante. A somatostatina e o hormônio liberador de gonadotrofina são usados terapêuticamente, o restante é utilizado em testes de diagnóstico ou como ferramentas de pesquisa. Muitos desses fatores também funcionam como neurotransmissores ou neuromoduladores em outros locais do SNC (Cap. 38).

SOMATOSTATINA

A somatostatina é um peptídeo de 14 resíduos de aminoácidos. Ela inibe a liberação do hormônio de crescimento e do hormônio estimulador da tireoide (TSH, tireotrofina) da adeno-hipófise (Fig. 32.2), além da liberação de insulina e glucagon pelo pâncreas; ela também diminui a liberação da maioria dos hormônios gastrintestinais e reduz a secreção gástrica de ácido e a secreção pancreática.

A *octreotida* é um análogo da somatostatina de ação prolongada (Cap. 19). É utilizada para o tratamento de *carcinóide* e outros tumores secretores de hormônios (Cap. 15). Também tem um papel no tratamento da *acromegalia* (condição em que há excesso de secreção de hormônio do crescimento no adulto). Também causa a constrição dos vasos sanguíneos esplâncnicos, e é utilizada para o tratamento de varizes orofaríngeas. Geralmente, a octreotida é administrada por via subcutânea. O pico da ação ocorre em 2 horas, e o efeito supressor permanece por 8 horas.

¹A palavra “fator” foi usada originalmente em uma época em que sua estrutura e função não eram conhecidas. Esses fatores são mensageiros levados pelo sangue, e, portanto, são hormônios. Entretanto, o termo “fator”, ainda que indevido, continua sendo usado.

Tabela 32.1 Hormônios secretados pelo hipotálamo e pela adeno-hipófise

Fator/hormônio hipotalâmico	Efeito na adeno-hipófise	Principais efeitos de hormônio da adeno-hipófise
Fator de liberação de corticotrofina (CRF)	Liberação do hormônio adrenocorticotrófico (corticotrofina, ACTH) Análogo: tetracosactina	Estimula a secreção dos hormônios do córtex da suprarrenal (principalmente glicocorticoides); mantém a integridade do córtex da suprarrenal
Hormônio de liberação de tireotrofina (TRH) Análogo: protirelina	Liberação do hormônio estimulante da tireoide (TSH; tireotrofina)	Estimula a síntese e secreção dos hormônios da tireoide: tiroxina e triiodotironina; mantém a integridade da glândula tireoide
Fator de liberação do hormônio do crescimento (GHRF, somatotrelina) Análogo: semorrelina	Liberação do hormônio do crescimento (GH; somatotrofina) Análogo: somatropina	Regula o crescimento, em parte diretamente e em parte por induzir a liberação de somatomedinas pelo fígado ou outros tecidos; aumenta a síntese proteica, aumenta a glicemia, estimula a lipólise
Fator de inibição da liberação de hormônio do crescimento (somatostatina)	Inibe a liberação do hormônio do crescimento	Previne os efeitos acima assim como a liberação de TSH
Hormônio de liberação das gonadotrofinas (GnRH, ou hormônio luteinizante) Análogo: gonadorelina	Liberação do hormônio folículo-estimulante (FSH; Cap. 34) Liberação do hormônio luteinizante (LH) ou hormônio estimulante das células intersticiais (Cap. 34)	Estimula o crescimento do óvulo e do folículo de Graaf na mulher e a gametogênese no homem; junto com o LH, estimula a secreção de estrógeno ao longo do ciclo menstrual e de progesterona na segunda metade do ciclo Estimula a ovulação e o desenvolvimento do corpo lúteo; junto com o FSH, estimula a secreção de estrógeno e progesterona no ciclo menstrual; no homem, regula a secreção de testosterona
Fator inibidor da liberação de prolactina (provavelmente dopamina)	Inibe a liberação da prolactina	Junto com outros hormônios, a prolactina promove o desenvolvimento do tecido mamário durante a gravidez; estimula a produção de leite no período pós-parto
Fator de liberação de prolactina (PRF)	Liberação da prolactina	Previne os efeitos descritos acima
Fator de liberação do hormônio melanócito-estimulante (MSH)	Liberação de α -, β - e γ -MSH	Promove a formação de melanina, o que leva ao escurecimento da pele; o MSH é anti-inflamatório e ajuda a regular a alimentação
Fator inibidor da liberação de MSH	Inibe a liberação de α -, β - e γ -MSH	Previne os efeitos descritos acima

Os *efeitos adversos* incluem dor no local da injeção e alterações gastrintestinais. Também há relatos de cálculos biliares e hiperglicemia pós-prandial, e, em poucos casos, ocorreu hepatite aguda.

A **lanreotida** tem efeitos semelhantes, mas também é usada no tratamento de tumores da tireoide.

HORMÔNIO LIBERADOR DE GONADOTROFINAS

O hormônio liberador de gonadotrofinas (ou hormônio luteinizante) é um decapeptídeo que estimula a liberação do *hormônio folículoestimulante* e do *hormônio luteinizante* dos gonadotrofos. Também existe como uma preparação chamada de **gonadorelina**, usada principalmente para o tratamento de infertilidade (Cap. 34).

FATOR DE LIBERAÇÃO DO HORMÔNIO DO CRESCIMENTO (SOMATORRELINA)

O fator de liberação do hormônio do crescimento (GHRF, do inglês, *growth hormone-releasing factor*) é um peptídeo com 40-44 resíduos de aminoácidos. A principal ação do GHRF está resumida na Figura 32.2. Um análogo, a **semorrelina**, pode ser utilizado como teste diagnóstico para secreção de hormônio do crescimento. Quando administrada por via intravenosa, subcutânea ou intranasal (geralmente é usada a primeira), ocasiona secreção do hormônio do crescimento em minutos e concentrações máximas em 1 hora. A ação é seletiva para os somatotrofos na adeno-hipófise, e nenhum outro hormônio da hipófise é afetado.

Efeitos adversos são raros.

HORMÔNIO LIBERADOR DE TIROTROFINA (PROTIRRELINA)

O hormônio hipotalâmico liberador da tireotrofina (TRH) induz a liberação de TSH tireotrófico. A **protirelina** é um TRH sintético usado no diagnóstico de alterações da tireoide (Cap. 33). Quando administrada por via intravenosa em indivíduos normais, ela causa aumento na concentração plasmática de TSH, mas em pacientes com *hipertireoidismo* a resposta é diminuída porque a concentração de tiroxina elevada no sangue causa efeito de retroalimentação negativa na adeno-hipófise. No *hipotireoidismo* ocorre o oposto, pois há defeito intrínseco na tireoide em si.

FATOR DE LIBERAÇÃO DA CORTICOTROFINA

O fator liberador de corticotrofina (CRF, do inglês, *corticotrophin-releasing factor*) é um peptídeo que estimula a liberação do **hormônio adrenocorticotrófico** (ACTH, corticotrofina) e β -endorfina corticotrófica. O CRF age em sinergia com o *hormônio antidiurético* (ADH; arginina-vasopressina), e tanto sua ação como sua liberação são inibidas pelos *glicocorticoides* (Fig. 32.4, adiante). Preparações sintéticas são usadas para testar a capacidade da hipófise em secretar ACTH e para avaliar se a deficiência de ACTH é causada por defeito na hipófise ou no hipotálamo. Também são

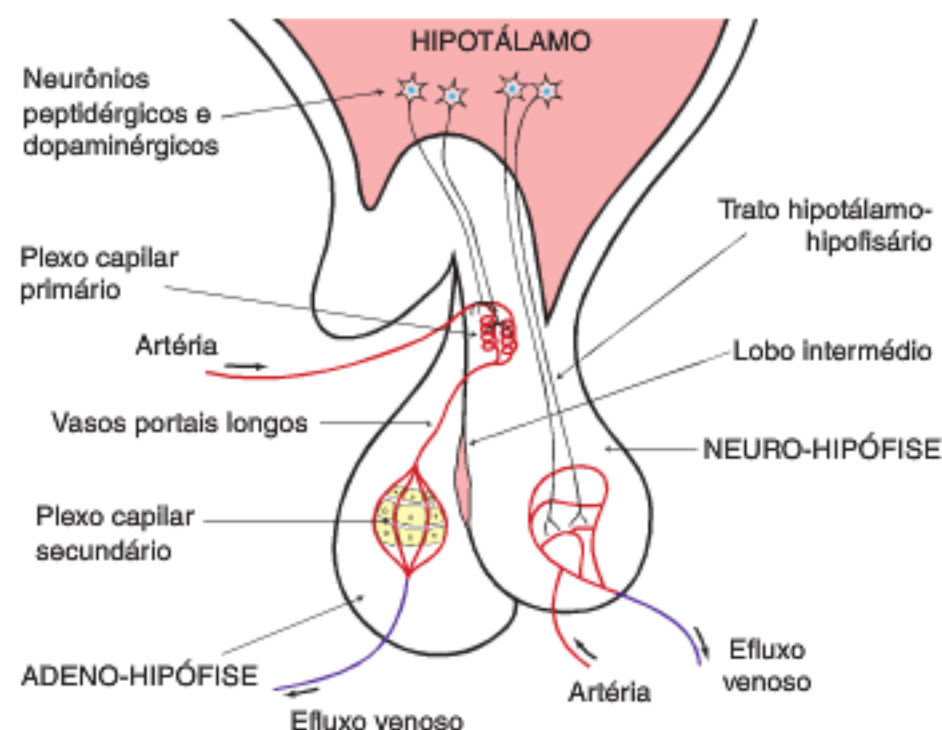


Fig. 32.1 Diagrama esquemático das relações vasculares e neuronais entre o hipotálamo, a neuro-hipófise e a adeno-hipófise. Os principais vasos portais para a adeno-hipófise ficam no pedículo hipofisário e originam-se do plexo primário no hipotálamo, mas alguns (os vasos portais curtos) originam-se do leito vascular da neuro-hipófise (não mostrado).

usadas para avaliar a função hipotalâmico-hipofisária após o tratamento da síndrome de Cushing (Fig. 32.7, adiante).

HORMÔNIOS DA ADENO-HIPÓFISE

Os principais hormônios da adeno-hipófise estão assinalados na Tabela 32.1. As gonadotrofinas são avaliadas no Capítulo 34, e o TSH, no Capítulo 33. Os outros são estudados adiante.

HORMÔNIO DO CRESCIMENTO (SOMATOTROFINA)

O hormônio do crescimento é secretado pelos somatotrofos e é o hormônio hipofisário mais abundante. Sua secreção é elevada no recém-nascido, diminuindo aos 4 anos a um nível intermediário, que é mantido até depois da puberdade, após a qual existe declínio. Existem várias preparações recombinantes de hormônio do crescimento, ou **somatotrofina**, para o tratamento de alterações do crescimento e outros problemas do desenvolvimento (ver adiante).

Regulação da secreção

A secreção do hormônio do crescimento é regulada pela ação do GHRF hipotalâmico e modulada pela somatostatina, como descrito anteriormente e esquematizado na Figura 32.2. Um dos mediadores da ação do hormônio do crescimento, o *fator de crescimento semelhante à insulina* (IGF, do inglês, *insulin-like growth factor*)-1, que é liberado pelo fígado (ver adiante), tem efeito inibitório sobre a secreção de hormônio do crescimento, estimulando a liberação de somatostatina do hipotálamo.

Assim como a secreção de outros hormônios da adeno-hipófise, a liberação do hormônio do crescimento é pulsátil, e sua concentração plasmática pode variar em 10 a 100 vezes. Essa oscilação ocorre repetidamente durante o dia e a noite, e reflete a dinâmica do controle hipotalâmico. O sono profundo é um estímulo potente da secreção de hormônio do crescimento, particularmente em crianças.

Efeitos

O principal efeito do hormônio do crescimento (e de seus análogos) é estimular o crescimento normal e, ao fazer isso, ele afeta vários tecidos, agindo em conjunto com outros hormônios secretados pela tireoide, pelas gônadas e pelo córtex da suprarrenal. Ele estimula a produção hepática dos IGFs — também chamados de *somatomedinas* — que medeiam a maioria de suas ações anabólicas. Os receptores de IGF-1 (o principal mediador) existem em vários tipos celulares, incluindo hepatócitos e adipócitos.

O hormônio do crescimento estimula a captação de aminoácidos e a síntese proteica, especialmente no músculo esquelético. O IGF-1 atua como mediador de muitos desses efeitos anabólicos, agindo no músculo esquelético e também nas cartilagens das epífises dos ossos longos, influenciando, dessa forma, o crescimento ósseo.

Alterações da produção e uso clínico

A deficiência do hormônio do crescimento resulta no chamado *nanismo hipofisário*. Nessa condição, que pode resultar da falta de GHRF ou de falha na produção ou ação de IGF, as proporções normais do corpo são mantidas. O hormônio do crescimento é usado terapêuticamente em pacientes (geralmente crianças) com deficiência desse hormônio e com baixa estatura associada à alteração cromossômica conhecida como *síndrome de Turner*. Também pode ser usado para corrigir insuficiência renal crônica em crianças. Pode-se alcançar crescimento linear satisfatório pela administração de **somatotrofina** por via subcutânea, seis a sete vezes por semana, sendo o tratamento mais bem-sucedido se iniciado precocemente. Os seres humanos não são

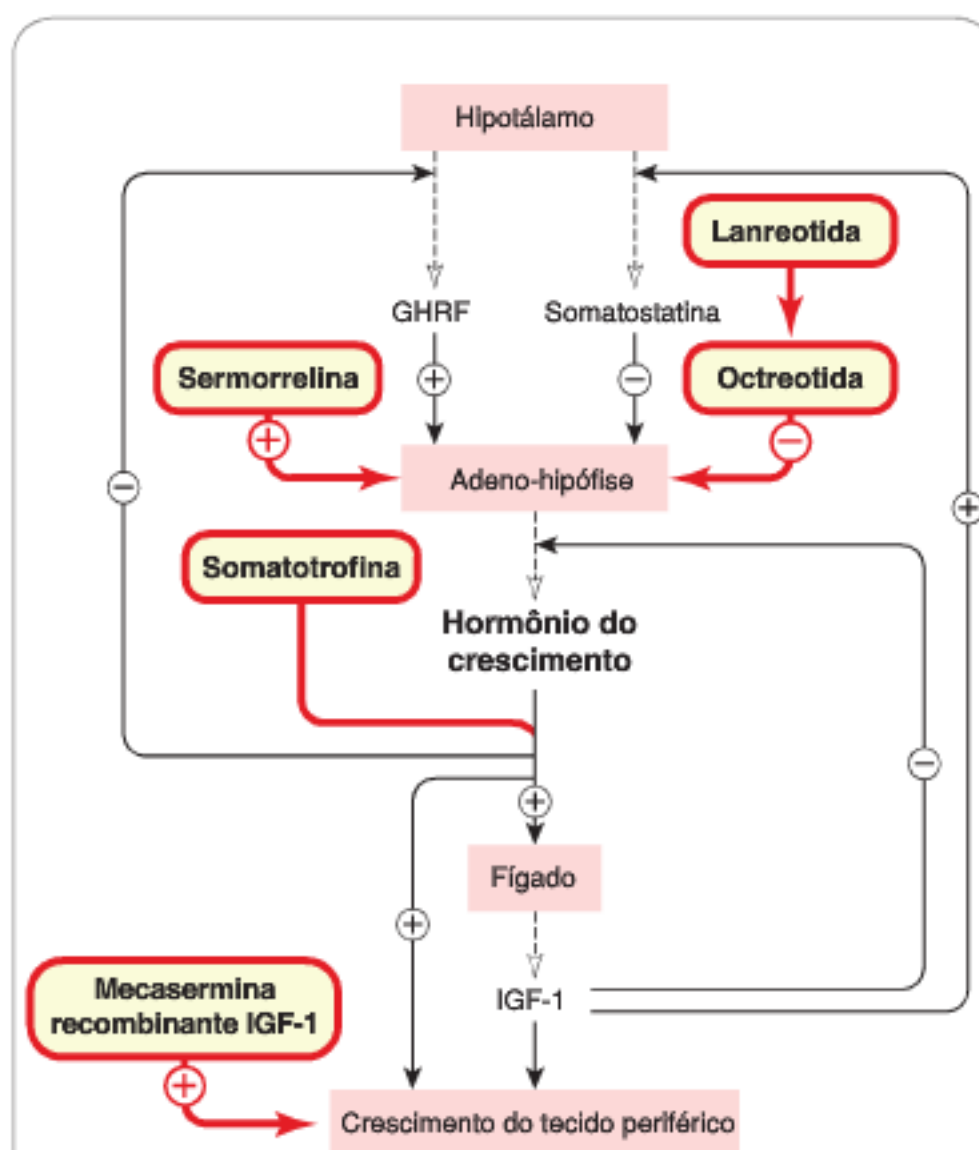


Fig. 32.2 Controle da secreção do hormônio do crescimento e suas ações. Os fármacos são mostrados em caixas amarelas. GHRF, fator de liberação do hormônio do crescimento; IGF-1, fator de crescimento semelhante à insulina-1. IGF-1, fator de crescimento semelhante à insulina-1.

sensíveis ao hormônio do crescimento de outras espécies; portanto, clinicamente, deve-se utilizar o hormônio do crescimento humano (hGH). No passado, o hormônio era obtido de cadáveres humanos, o que levou à disseminação da *doença de Creutzfeldt-Jacob*, que é alteração neurodegenerativa mediada por um príon (Cap. 39). Hoje, o hGH é preparado pela tecnologia do DNA recombinante, o que evita o risco. Também encontra-se disponível o IGF-1 humano (**mecasermina**) para o tratamento de falha de crescimento em crianças que não possuem a quantidade adequada desse hormônio. O hGH também é utilizado ilegalmente por atletas (Cap. 58) para aumentar a massa muscular. Doses elevadas apresentam sérios efeitos adversos, causando crescimento ósseo anômalo e cardiomegalia. Também foi testado como modo de combater as alterações corporais na senescência; os testes clínicos mostraram aumento da massa corporal, porém nenhuma melhora funcional.

A produção excessiva de hormônio do crescimento em crianças resulta no *gigantismo*. A produção excessiva em adultos, que geralmente é resultado de tumor hipofisário benigno, resulta em *acromegalia*, patologia em que há aumento principalmente de estruturas da face, das mãos e dos pés. O agonista de dopamina **bromocriptina** e a octreotida podem melhorar essa condição. Outro agente útil é o **pegvisomanto**, versão modificada do hormônio do crescimento preparada através da tecnologia recombinante e antagonista altamente seletivo das ações do hormônio do crescimento.

PROLACTINA

A prolactina é secretada na adeno-hipófise por células do tipo lactotrofos (mamotrofos). São abundantes na glândula e aumentam em número durante a gravidez, provavelmente pela influência dos estrógenos.

Regulação da secreção

A secreção da prolactina mantém-se sob controle inibitório tônico pelo hipotálamo (Fig. 32.3 e Tabela 32.1), e o mediador inibitório é a dopamina (atuando nos receptores D₂ dos lactotrofos). O principal estímulo para a liberação é a sucção; em ratos, o odor e os sons emitidos pelos filhotes famintos também são desencadeantes eficazes. Os reflexos neurais da mama podem estimular a secreção pelo hipotálamo do(s) fator(es) liberador(es) de prolactina, como o TRH e a **ocitocina**. Os estrógenos aumentam tanto a secreção de prolactina quanto a proliferação de lactotrofos, através da liberação do neuropeptídeo *galanina* por um subgrupo de lactotrofos. Antagonistas de dopamina (usados principalmente como fármacos antipsicóticos; Cap. 45) são estimulantes potentes da liberação de prolactina, enquanto agonistas como a bromocriptina (ver adiante e também nos Caps. 38 e 45) suprimem a liberação de prolactina. A bromocriptina também é usada no parkinsonismo (Cap. 39).

Efeitos

Há pelo menos três subtipos específicos de receptores que se ligam à prolactina, e esses receptores não são encontrados apenas na glândula mamária, mas distribuem-se amplamente pelo corpo, incluindo cérebro, ovários, coração e pulmões. A principal função da prolactina nas mulheres é o controle da produção de leite. No parto, quando cai o nível de estrógenos no sangue, a concentração de prolactina se eleva e a lactação é iniciada. A manutenção da lactação depende da sucção (ver a seguir), que causa aumento de 10 a 100 vezes em 30 minutos.

Juntamente com outros hormônios, a prolactina é responsável pela proliferação e diferenciação do tecido mamário durante a gravidez. Ela inibe a liberação de gonadotrofinas e/ou a resposta dos ovários a esses hormônios

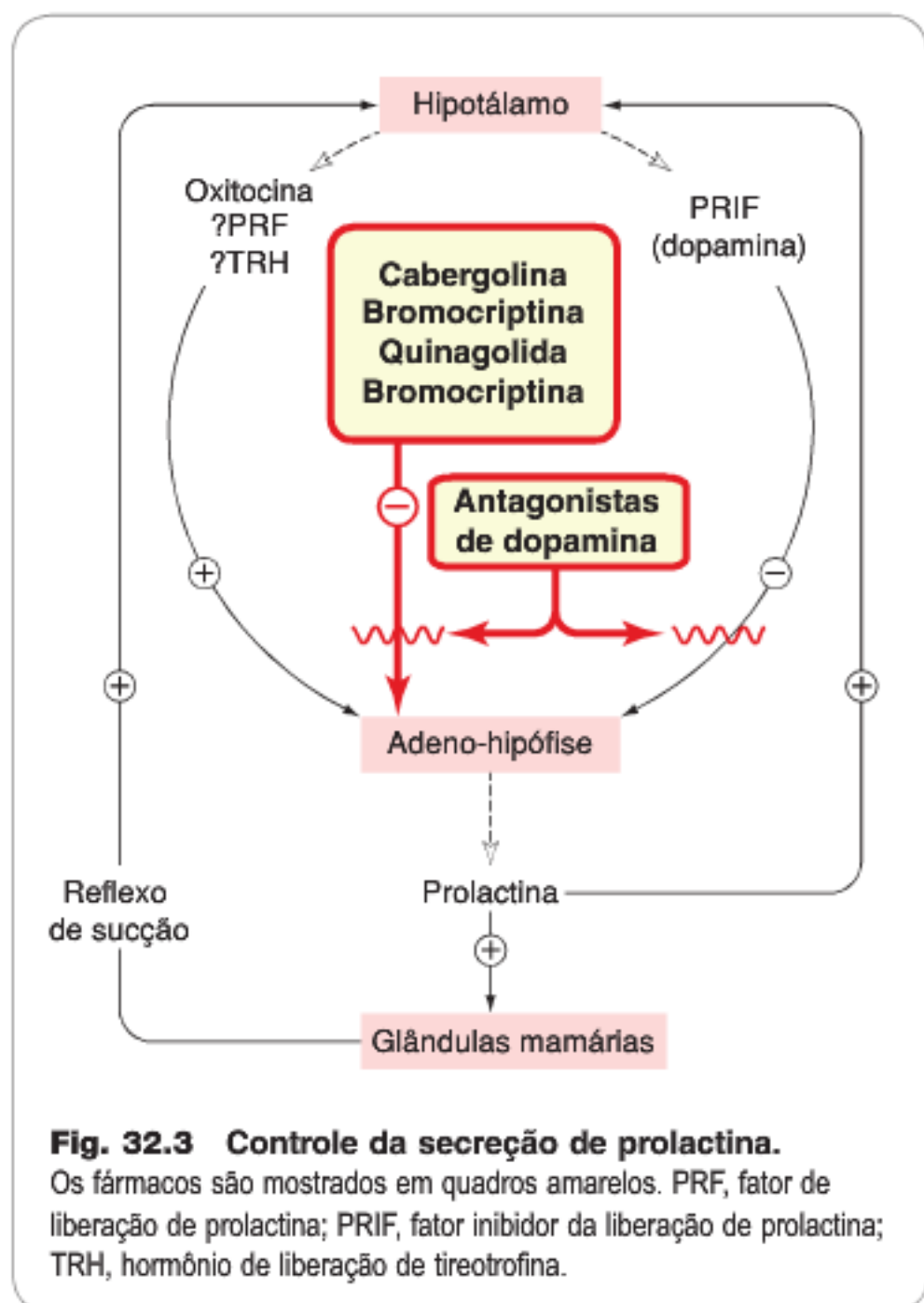


Fig. 32.3 Controle da secreção de prolactina.

Os fármacos são mostrados em quadros amarelos. PRF, fator de liberação de prolactina; PRIF, fator inibidor da liberação de prolactina; TRH, hormônio de liberação de tireotrofina.

tróficos. Essa é uma das razões pelas quais a ovulação, em geral, não ocorre durante a amamentação, e acredita-se que este seja um mecanismo contraceptivo natural.

▼ De acordo com uma hipótese bastante tentadora, a elevada concentração de prolactina no período pós-parto reflete sua função biológica como hormônio "parental". Certamente, o ato de cuidar da ninhada e a atividade de construção de ninhos podem ser induzidos em aves, camundongos e coelhos, após injeção de prolactina. A prolactina também exerce outras ações aparentemente não relacionadas, incluindo o estímulo à mitogênese em linfócitos. Há evidências de que isso possa exercer papel na regulação de respostas imunológicas.

Modificação da secreção de prolactina

A prolactina não é usada clinicamente. A bromocriptina, um agonista dos receptores de dopamina, é usada para reduzir a secreção excessiva de prolactina (*hiperprolactinemia*). Ela é bem absorvida por via oral, e as concentrações máximas ocorrem após 2 horas. As reações adversas incluem náusea e vômitos. Também podem ocorrer tontura, constipação e hipotensão postural. A **carbergolina** e a **quinagolida** são semelhantes.

HORMÔNIO ADRENOCORTICOTRÓFICO (ACTH)

O hormônio adrenocorticotrófico (ACTH, corticotrofina) é o hormônio adeno-hipofisário que controla a síntese e liberação dos glicocorticoides do córtex da suprarrenal (Tabela 32.1). É um peptídeo de 39 resíduos, derivado do precursor *pró-opiomelanocortina* pelo processamento proteolítico (POMC; Cap. 19) sequencial. A falha na ação do ACTH devido a defeitos no seu receptor ou nas vias de sinalização intracelular pode levar à deficiência grave de glicocorticoide (Chan *et al.*, 2008). Detalhes da regulação da secreção de ACTH são mostrados na Figura 32.4.

Usos clínicos da bromocriptina

- Impedir a lactação
- Tratar a galactorreia (*i. e.*, lactação não puerperal em ambos os sexos), devida à secreção em excesso de prolactina.
- Tratar tumores hipofisários secretores de prolactina (prolactinomas).
- No tratamento do parkinsonismo (Cap. 39) e da acromegalia.

▼ Esse hormônio possui (junto com a cortisona) papel importante na história do tratamento da inflamação (ver o trabalho de Hench e seus colaboradores, na década de 1940), pois foi observado, pela primeira vez, que ambas as substâncias tinham efeitos anti-inflamatórios em pacientes com doença reumática. Pensou-se que o efeito do ACTH era secundário ao estímulo do córtex da suprarrenal, mas, curiosamente, o hormônio também tem ações anti-inflamatórias por si só, através da ativação de receptores macrofágicos (melanocortina) MC_3 (Getting *et al.*, 2002).

Atualmente, o hormônio adrenocorticotrófico em si não é usado com frequência em tratamentos, pois seu efeito é menos previsível que o dos corticosteroides e pode levar à formação de anticorpos. A **tetracosactida**, um polipeptídeo sintético que consiste nos primeiros 24 resíduos N-terminais do ACTH humano, tem as mesmas desvantagens, mas é usada amplamente, hoje em dia, no lugar do ACTH, para avaliar a competência do córtex da suprarrenal (ver adiante).

A concentração de ACTH no sangue é reduzida pelos glicocorticoides, o que consiste na base do *teste de supressão por dexametasona*.

Efeitos

A tetracosactina e o ACTH têm duas ações no córtex da suprarrenal:

1. Estímulo da síntese e liberação de glicocorticoides. Essa ação ocorre em minutos após a injeção, e as principais ações biológicas são as dos esteroides liberados.
2. Ação trófica nas células do córtex da suprarrenal e regulação dos níveis de enzimas esteroidogênicas mitocondriais. A perda desse efeito é responsável pela atrofia da suprarrenal que resulta da administração crônica de glicocorticoides, o que suprime a secreção de ACTH.

O principal uso da tetracosactina é no diagnóstico de insuficiência do córtex da suprarrenal. O fármaco é injetado por via intramuscular ou intravenosa, e a concentração de hidrocortisona é medida no plasma por radioimunoensaio.

HORMÔNIO MELANÓCITO-ESTIMULANTE (MSH)

Os peptídeos α , β e γ -MSH são hormônios peptídicos com semelhança estrutural ao ACTH e são derivados do mesmo precursor. Em conjunto, esses peptídeos são denominados *melanocortinas*, pois sua primeira ação reconhecida foi o estímulo à produção de melanina pelas células especializadas da pele, chamadas de *melanócitos*. Dessa forma, eles têm papel importante na determinação da coloração do cabelo, da pele e na reação à luz ultravioleta.

O hormônio melanócito-estimulante age nos *receptores de melanocortina*, dos quais cinco (MC_{1-5}) foram clonados. São receptores acoplados à proteína G que ativam a síntese de AMP cíclico (AMPc). A formação de melanina é contro-

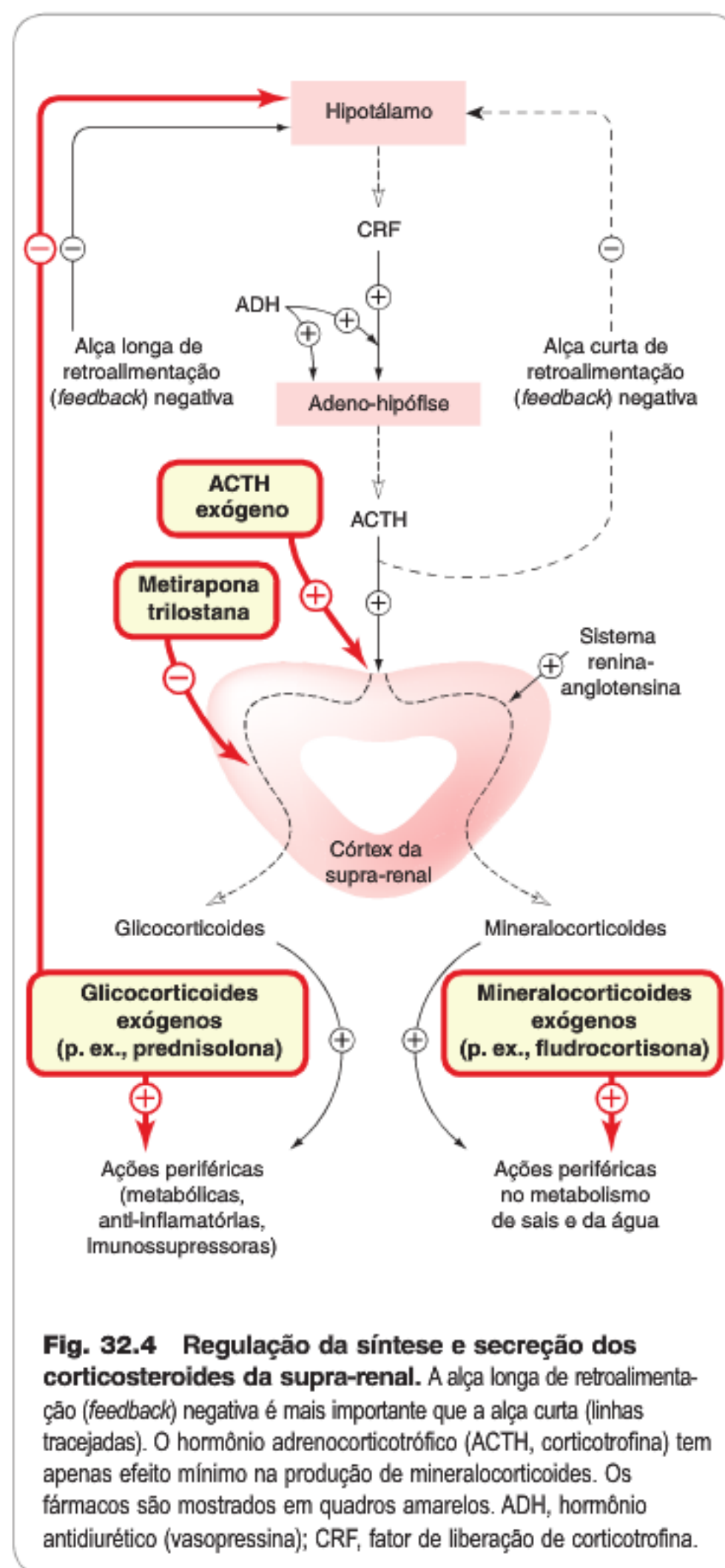


Fig. 32.4 Regulação da síntese e secreção dos corticosteroides da supra-renal. A alça longa de retroalimentação (*feedback*) negativa é mais importante que a alça curta (linhas tracejadas). O hormônio adrenocorticotrófico (ACTH, corticotrofina) tem apenas efeito mínimo na produção de mineralocorticoides. Os fármacos são mostrados em quadros amarelos. ADH, hormônio antidiurético (vasopressina); CRF, fator de liberação de corticotrofina.

lada pelo receptor MC_1 , e o excesso de produção de α -MSH pode provocar proliferação anômala de melanócitos, predispondo à ocorrência de melanoma.

▼ As melanocortinas exibem vários outros efeitos biológicos. Por exemplo, o α -MSH inibe a liberação de interleucina $IL-1\beta$ e o fator de necrose tumoral (TNF)- α , reduz a infiltração neutrofílica e exibe atividade anti-inflamatória e antipirética. Os níveis de α -MSH são elevados no líquido sinovial de pacientes com artrite reumatoide. Os receptores MC_1 e MC_3 medeiam o efeito imunomodulador do MSH. Vêm sendo pesquisados agonistas desses receptores que possam ter potencial anti-inflamatório. A injeção central de α -MSH também causa alterações no comportamento animal, como intensificação do preparo para a atividade sexual e aumento da própria atividade sexual, além de redução da procura por alimento. O γ -MSH aumenta a pressão sanguínea, a frequência cardíaca e o fluxo sanguíneo cerebral, após injeção intracerebroventricular ou intravenosa. Esses efeitos, provavelmente, são mediados pelo receptor MC_4 .

Dois ligantes que ocorrem naturalmente para os receptores de melanocortina (*peptídeo agouti-sinalizador* e *peptídeo agouti-relacionado*, juntos denominados *agouti*) foram descobertos em tecidos humanos. Eles são proteínas que, competitivamente, antagonizam o efeito de MSH nos receptores de melanocortina.

GLÂNDULA HIPOFISÁRIA POSTERIOR (NEURO-HIPÓFISE)

A neuro-hipófise consiste, em grande parte, em terminações de células nervosas que se localizam nos núcleos *supraóptico* e *paraventriculares* do hipotálamo. Seus axônios formam o *trato hipotalâmico-hipofisário*, e suas fibras se encerram em terminações nervosas dilatadas e em íntima conexão com capilares na neuro-hipófise (Fig. 32.1). Os peptídeos sintetizados nos núcleos hipotalâmicos descem por esses axônios e penetram na neuro-hipófise, onde são armazenados e, posteriormente, secretados para a corrente sanguínea.

Os dois principais hormônios da neuro-hipófise são a **ocitocina** (que contrai a musculatura lisa do útero; ver Cap. 34 para detalhes) e o ADH (também chamado de **vasopressina**; Caps. 22 e 28). Foram sintetizados vários peptídeos semelhantes que variam em suas propriedades antidiuréticas, vasopressoras e ocitócicas (estimulante uterino).

HORMÔNIO ANTIDIURÉTICO

Regulação da secreção e papel fisiológico

O hormônio antidiurético liberado da neuro-hipófise tem papel crucial no controle do conteúdo de água do corpo através de sua ação nas células da porção distal do néfron e nos túbulos coletores do rim (Cap. 28). Os núcleos hipotalâmicos que controlam o balanço hídrico estão localizados próximos aos núcleos que sintetizam e secretam ADH.

Um dos principais estímulos para a liberação do ADH é o aumento da osmolaridade plasmática (que produz sen-

Hormônio adrenocorticotrófico (corticotrofina) e esteroides da suprarrenal



- O hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) estimula a síntese e a liberação de glicocorticoides (p. ex., hidrocortisona) e também de alguns andrógenos, do córtex da suprarrenal.
- O fator liberador de corticotrofina (CRF) do hipotálamo regula a liberação de ACTH e é regulado por fatores neurais e pelo efeito de retroalimentação (*feedback*) negativa dos glicocorticoides plasmáticos.
- A liberação de mineralocorticoides (p. ex., aldosterona) do córtex da suprarrenal é controlada pelo sistema renina-angiotensina.

sação de sede). A redução do volume sanguíneo circulante (hipovolemia) é outro estímulo, e, nesse caso, o estímulo parte dos receptores do sistema cardiovascular ou da liberação de angiotensina. O diabetes *insipidus* é uma condição em que grandes volumes de urina diluída são produzidos em razão da secreção de ADH reduzida ou ausente, ou da sensibilidade reduzida do rim ao hormônio.

Receptores do hormônio antidiurético

Existem três classes de receptores de ADH: V_1 , V_2 e V_3 . Os receptores V_2 estimulam a adenilil ciclase, que medeia suas principais ações fisiológicas no rim, enquanto os receptores V_1 e V_3 estão associados ao sistema fosfolipase C/inositol trifosfato.

Ações

Ações no rim

O hormônio antidiurético liga-se aos receptores V_2 na membrana basolateral das células do túbulo distal e ductos coletores do néfron. Sua principal ação no ducto coletor é aumentar a taxa de inserção de canais de água (*aquaporinas*) na membrana luminal, aumentando, assim, a permeabilidade da membrana à água (Cap. 28). Além disso, ativa transportadores de ureia e aumenta transitoriamente a absorção de Na^+ , particularmente no túbulo distal.

Vários fármacos afetam a ação do ADH. Anti-inflamatórios não esteroidais e a **carbamazepina** aumentam os efeitos do ADH, enquanto o **lítio**, a **colchicina** e os **alcaloides da vinca** os diminuem. Os efeitos desses dois últimos agentes são secundários à sua ação nos microtúbulos, a qual é necessária para o deslocamento dos canais de água. O antagonista **demeclociclina** tem ação contrária à do ADH nos túbulos renais e pode ser usado para tratar pacientes com retenção de água associada à perda de sal urinário (e, portanto, hiponatremia), em razão da secreção excessiva de ADH. Essa *síndrome de secreção inapropriada de ADH* ("SSIADH") é observada em alguns pacientes com malignidades nos pulmões ou após ferimentos na cabeça. Antagonistas mais específicos dos receptores de V_2 também são utilizados para o tratamento de SSIADH e em alguns pacientes com insuficiência cardíaca (Cap. 22).

Outras ações fora dos rins

O hormônio antidiurético provoca a contração da musculatura lisa, particularmente no sistema cardiovascular, através da atuação nos receptores V_1 (Cap. 22). A afinidade desses receptores pelo ADH é menor que a dos receptores V_2 , e os efeitos na musculatura lisa são observados apenas com doses maiores que aquelas que afetam os rins. O ADH

Adeno-hipófise e hipotálamos



- A adeno-hipófise secreta hormônios que regulam:
 - a liberação de *glicocorticoides* do córtex da suprarrenal
 - a liberação de *hormônios da tireoide*
 - a *ovulação* na mulher e a *espermatogênese* no homem e a *liberação de hormônios sexuais*
 - *crescimento*
 - a estrutura e função da *glândula mamária*
- Cada hormônio da adeno-hipófise é regulado por um fator liberador hipotalâmico específico. Mecanismos de retroalimentação (*feedback*) governam a liberação desses fatores. As substâncias disponíveis para uso clínico incluem:
 - *fator de liberação do hormônio do crescimento* (sermorrelina) e análogos do hormônio do crescimento (somatotrofina)
 - *fator de liberação de tireotrofina* (protirelina) e *hormônio estimulante da tireoide* (tireotrofina; usada para testar a função da tireoide)
 - *octreotida* e *lanreotida*, *análogos da somatostatina*, que inibem a liberação de hormônio do crescimento
 - *fator de liberação de corticotrofina*, usado como método diagnóstico
 - *fator de liberação de gonadotrofina*.

também estimula a agregação plaquetária e a mobilização de fatores de coagulação. No SNC, o ADH atua como neuromodulador e neurotransmissor. Quando liberado na "circulação portal" da hipófise, promove a liberação de ACTH da adeno-hipófise pela ação nos receptores V_3 (Fig. 32.4).

Aspectos farmacocinéticos

O ADH, assim como vários peptídeos análogos, é usado clinicamente no tratamento do diabetes *insipidus* ou como vasoconstritor. Os análogos foram desenvolvidos para: (a) aumentar a duração da ação e (b) inverter a potência entre os receptores V_1 e V_2 .

As principais substâncias usadas são a vasopressina (o próprio ADH; curta duração de ação, baixa seletividade por receptores V_2 , administrada por via subcutânea, intramuscular ou por infusão intravenosa), a **desmopressina** (maior duração de ação, seletividade por receptores V_2 e, portanto, menor efeito pressórico, podendo ser administrada por diversas vias, inclusive como *spray* nasal) e a **terlipressina** (maior duração de ação, ação vasopressora baixa mas prolongada, e propriedades antidiuréticas mínimas). A **felipressina** é um vasoconstritor de curta duração de ação; o efeito vasoconstritor é usado junto com anestésicos locais, tais como **prilocaina**, para prolongar a ação anestésica (Cap. 42).

A vasopressina é rapidamente eliminada, com meia-vida plasmática de 10 minutos e curta duração de ação. O metabolismo é realizado pelas peptidases teciduais, e 33% são eliminados pelo rim. A desmopressina é menos sujeita à degradação pelas peptidases, e sua meia-vida plasmática é de 75 minutos.

Efeitos adversos

Ocorrem poucos efeitos adversos, sendo a maioria de natureza cardiovascular, embora a vasopressina administrada por via intravenosa possa causar espasmo das artérias coronárias, levando à angina, porém esse risco pode ser minimizado se os peptídeos antidiuréticos forem administrados por via intranasal.

O CÓRTEX DA SUPRARRENAL

A glândula suprarrenal é composta de duas partes: a *medula* interna, que secreta catecolaminas (Cap. 14), e o *córtex* externo, que secreta os esteroides da suprarrenal. O córtex, estudado nesta seção, é composto de três zonas concêntricas: a *zona glomerulosa* (camada mais externa), que produz os mineralocorticoides, a *zona fasciculada*, que produz os glicocorticoides, e a *zona reticular*, a mais interna. Enquanto os principais esteroides da suprarrenal são aqueles com

Usos clínicos do hormônio antidiurético (vasopressina) e análogos



- Diabetes *insipidus*: **felipressina**, **desmopressina**.
- Tratamento inicial de varizes esofágicas com sangramento: **vasopressina**, **terlipressina**, **felipressina**. (A **octreotida** — um análogo da somatostatina — também é usada, mas a injeção direta de esclerosante por via endoscópica é o tratamento de escolha.)
- Profilaxia de sangramentos no caso de *hemofilia* (p. ex., antes de extração dentária): **vasopressina**, **desmopressina** (pelo aumento da concentração do fator VIII).
- A **felipressina** é usada como vasoconstritor com anestésicos locais (Cap. 42).
- A **desmopressina** é usada para o tratamento da *enurese* noturna persistente em crianças maiores e adultos.

atividade de glicocorticoides e mineralocorticoides,² alguns esteroides sexuais (principalmente andrógenos) também são secretados por essa glândula, mas não serão estudados neste capítulo.

Os mineralocorticoides regulam o balanço hídrico e eletrolítico, e o principal hormônio endógeno é a **aldosterona**. Os glicocorticoides têm ações difusas no metabolismo intermediário, afetando o metabolismo de carboidratos e de proteínas, além de possuírem potente efeito regulatório sobre os mecanismos de defesa do organismo (Cap. 6). A suprarrenal secreta uma mistura de glicocorticoides; o principal hormônio nos seres humanos é a **hidrocortisona** (também chamada de **cortisol**, o que causa confusão), e em roedores, é a **corticosterona**. As ações de mineralocorticoides e glicocorticoides não são completamente separadas nos esteroides de ocorrência natural, sendo que alguns glicocorticoides têm efeitos significativos no balanço hidro-eletrolítico. Na verdade, a hidrocortisona e a aldosterona têm ações iguais nos receptores de mineralocorticoides, mas, nos tecidos sensíveis a mineralocorticoides, como o rim, a ação da **11 β -hidroxiesteroide desidrogenase** converte a hidrocortisona em um metabólito inativo, a **cortisona**,³ dessa forma protegendo o receptor de ativação inapropriada.

Com exceção da *terapia de reposição* (ver adiante), os glicocorticoides são mais comumente usados graças às suas propriedades anti-inflamatórias e imunossupressoras (Cap. 26). Nessas circunstâncias, todas as suas ações metabólicas e de outros tipos são consideradas como efeitos adversos. Foram desenvolvidos esteroides sintéticos nos quais, até certo ponto, foi possível separar as ações dos glicocorticoides das ações dos mineralocorticoides (Tabela 32.2), mas não foi possível separar completamente as ações anti-inflamatórias das outras ações dos glicocorticoides.

Neuro-hipófise



- A neuro-hipófise secreta:
 - ocitocina (Cap. 34)
 - hormônio antidiurético (vasopressina), que age nos receptores V_2 no túbulo distal do rim, aumentando a reabsorção de água, e, em concentrações mais elevadas, nos receptores V_1 , causando vasoconstrição. Além disso, estimula a secreção de hormônio adrenocorticotrófico.
- As substâncias disponíveis para uso clínico são a vasopressina e os análogos desmopressina e terlipressina.

²Assim nomeado porque nos experimentos iniciais foram observadas que duas frações brutas de extrato da suprarrenal causavam alterações na glicose sanguínea ou na retenção de água e sais.

³Estranhamente, foi demonstrado que a cortisona possuía potente atividade anti-inflamatória nos estudos clássicos de Hensch e colaboradores, em 1949. A razão para esse dado aparentemente anômalo é que a isoforma da **11 β -hidroxiesteroide desidrogenase** presente em alguns tecidos pode transformar esse esteroide de novo em cortisol (i. e., hidrocortisona), restaurando, portanto, sua atividade biológica.

▼ A glândula suprarrenal é essencial à vida, e animais que tiveram essa glândula retirada são capazes de sobreviver somente sob condições rigorosamente controladas. Em seres humanos, a deficiência na produção de corticosteroides, chamada de *doença de Addison*, caracteriza-se por fraqueza muscular, pressão arterial baixa, depressão, anorexia, perda de peso e hipoglicemia. A doença de Addison pode ter etiologia autoimune ou pode resultar da destruição da glândula por condições inflamatórias crônicas, como tuberculose.

Quando os corticosteroides são produzidos em excesso, o quadro clínico depende de qual dos esteroides predomina. A atividade excessiva de glicocorticoides resulta na *síndrome de Cushing*, cujas manifestações estão ilustradas na Figura 32.7. Essa alteração pode ser causada pela hipersecreção das glândulas suprarrenais ou pela administração prolongada de glicocorticoides. A produção excessiva de mineralocorticoides

resulta em alterações do equilíbrio de Na^+ e K^+ . Isso pode ocorrer por hiperatividade das suprarrenais ou por tumores da glândula (*hiperaldosteronismo primário*, ou *síndrome de Conn*, uma causa incomum, mas importante, de hipertensão; Cap. 22), ou por ação excessiva do sistema renina-angiotensina, como ocorre na doença renal, cirrose hepática ou insuficiência cardíaca congestiva (*hiperaldosteronismo secundário*). 28

GLICOCORTICOIDES

Síntese e liberação

O armazenamento dos glicocorticoides não ocorre na suprarrenal. Eles são sintetizados sob influência do ACTH circulante secretado na adeno-hipófise (Fig. 32.4) e liberados de forma pulsátil para a corrente sanguínea. Embora

Tabela 32.2 Comparação dos principais agentes corticosteroides usados para tratamento sistêmico (usando a hidrocortisona como padrão)

Composto	Afinidade relativa pelos receptores de glicocorticoides ^a	Potência relativa aproximada no uso clínico		Duração de ação após administração oral da dose ^b	Observações
		Anti-inflamatória	Retenção de sódio		
Hidrocortisona	1	1	1	Curta	Fármaco de escolha na terapia de reposição (cortisol)
Cortisona	Pró-fármaco	0,8	0,8	Curta	Baixo custo; inativa até ser convertida em hidrocortisona; não é usada como anti-inflamatório por ter efeitos mineralocorticoides
Deflazacorte	Pró-fármaco	3	?	Curta	Deve ser convertida em metabólito inativo pelas esterases plasmáticas. Utilidade semelhante à da prednisolona
Prednisolona		4	0,8	Intermediária	Fármaco de escolha para efeitos anti-inflamatórios e imunossupressor sistêmicos
Prednisona	Pró-fármaco	4	0,8	Intermediária	Inativa até ser convertida em prednisolona
Metilprednisolona		5	Mínima	Intermediária	Anti-inflamatório e imunossupressor
Triancinolona		5	Nenhuma	Intermediária	Relativamente mais tóxica que as outras
Dexametasona		27	Mínima	Longa	Anti-inflamatório e imunossupressor, usada especialmente em situações em que a retenção hídrica precisa ser evitada (p. ex., edema cerebral); fármaco de escolha para supressão da produção do hormônio adrenocorticotrófico
Betametasona		27	Desprezível	Longa	Anti-inflamatório e imunossupressor, usada especialmente em situações em que a retenção hídrica precisa ser evitada
Fludrocortisona		15	150	Curta	Fármaco de escolha pelos efeitos mineralocorticoides
Aldosterona		Nenhuma	500	—	Mineralocorticoide endógeno

^aInformações obtidas em células de pulmão fetal humano.

^bDuração de ação (meias-vidas em horas): curta, 8-12; intermediária, 12-36; longa, 36-72. Alguns fármacos são inativos até serem convertidos em compostos ativos *in vivo*, e, portanto, apresentam afinidade desprezível pelo receptor de glicocorticoides.

(Dados sobre afinidade relativa obtidos de Baxter J D, Rousseau G G (eds) 1979 Glucocorticoid hormone action. Monographs on Endocrinology, vol 12. Springer-Verlag, Berlin.)

sempre presentes, existe um ritmo circadiano bem definido em sua secreção nos humanos saudáveis, com a concentração sanguínea sendo maior durante a manhã e gradualmente se reduzindo ao longo do dia, atingindo o ponto mais baixo à noite. A secreção do próprio ACTH (também de natureza pulsátil) é regulada pelo CRF liberado pelo hipotálamo e pela vasopressina liberada pela neuro-hipófise. A liberação tanto de ACTH quanto de CRF, por sua vez, é inibida pelo consequente aumento nas concentrações sanguíneas de glicocorticoides. Essa unidade funcional hipotálamo-hipófise-suprarrenal é chamada de *eixo HPA*.

Os peptídeos opioides também exercem controle inibitório tônico na secreção de CRF, e fatores psicológicos podem afetar a liberação de ambos, vasopressina e CRF, assim como estímulos do tipo calor ou frio excessivos, lesões ou infecções, também podem ter a mesma interferência. Esse é o principal mecanismo pelo qual o eixo HPA é ativado em resposta ao ambiente hostil.

O precursor dos glicocorticoides é o colesterol (Fig. 32.5). A conversão inicial de colesterol em *pregnenolona* é a etapa que limita a velocidade do processo, sendo regulada pelo ACTH. Algumas das reações da via biossintética podem ser inibidas por fármacos. A **metirapona** impede a β -hidroxilação em C11 e, portanto, impede a formação de hidrocortisona e corticosterona. A síntese é bloqueada no estágio do 11-desoxicorticosteroide, e como essas substâncias não exercem efeitos no hipotálamo e hipófise, ocorre aumento significativo de ACTH no sangue. Portanto, a metirapona pode ser usada para avaliar a produção de ACTH e também para tratar pacientes com síndrome de Cushing. O **trilostano** (também usado na síndrome de Cushing e no hiperaldosteronismo primário) bloqueia uma enzima anterior na via — a 3β -desidrogenase.

A **aminoglutenetímida** inibe a etapa inicial na via biossintética e tem o mesmo efeito global que a metirapona. O **cetoconazol**, um agente antifúngico (Cap. 52), usado em doses mais elevadas também inibe a esteroidogênese e pode ser útil no tratamento especializado da síndrome de Cushing.

Mecanismo de ação

Os efeitos relevantes dos glicocorticoides nesse contexto iniciam-se pela interação dos fármacos com receptores intracelulares específicos de glicocorticoides, pertencentes à superfamília dos receptores nucleares (embora possam existir outras proteínas ou sítios ligantes; Norman *et al.*, 2004). Essa superfamília (Cap. 3) também inclui receptores de mineralocorticoides, de esteroides sexuais, de hormônios tireoidianos, de vitamina D₃ e de ácido retinoico. O verdadeiro mecanismo de controle transcricional é complexo, com pelo menos quatro mecanismos operantes sobre o núcleo. Eles estão resumidos em diagrama na Figura 32.6.

Além do controle da expressão gênica, o próprio ligante do receptor, na forma monomérica ou dimerica, pode ativar eventos transduccionais importantes, enquanto ainda estão no compartimento citosólico (pode até mesmo haver uma subpopulação de receptores que permanecem sempre nesse local). Um desses efeitos citosólicos, relacionado com a ação anti-inflamatória desses fármacos, é a liberação, seguida de fosforilação, da proteína *anexina-1*, que possui efeitos inibitórios potentes sobre a movimentação de leucócitos, além de outras ações biológicas. A significância de tal ação “não genômica mediada por receptor” é que ela pode ser rápida (ocorrer em segundos), pois não está relacionada com as alterações na síntese de proteínas que requerem período mais longo.

Glicocorticoides



Os fármacos mais comumente usados são hidrocortisona, prednisolona e dexametasona.

Ações metabólicas

- **Carboidratos:** redução da captação e utilização de glicose, e aumento da gliconeogênese; isso causa tendência à hiperglicemia.
- **Proteínas:** aumento do catabolismo e redução do anabolismo.
- **Lípídeos:** efeito permissivo sobre os hormônios lipolíticos e redistribuição da gordura, como se observa na síndrome de Cushing.

Ações reguladoras

- **Hipotálamo e adeno-hipófise:** efeito de retroalimentação (*feedback*) negativa, resultando em liberação reduzida de glicocorticoides endógenos.
- **Sistema cardiovascular:** redução da vasodilatação, redução da exsudação de líquidos.
- **Músculo-esqueléticas:** redução da atividade osteoblástica e aumento da atividade osteoclástica.
- **Inflamação e imunidade:**
 - **inflamação aguda:** redução do recrutamento e da atividade dos leucócitos
 - **inflamação crônica:** redução da atividade das células mononucleares, redução da angiogênese, fibrose diminuída
 - **tecidos linfóides:** redução da expansão clonal das células T e B e redução da ação das células T secretoras de citocinas. Troca da resposta Th1 para Th2
- **Mediadores:**
 - redução da produção e da ação das citocinas, inclusive interleucinas, fator de necrose tumoral- α e do fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos
 - produção reduzida de eicosanóides
 - produção reduzida de IgG
 - redução dos componentes do complemento no sangue
 - aumento da liberação de fatores anti-inflamatórios como interleucina-10 e anexina-1.
- **Efeitos gerais:** redução da atividade da resposta imunológica inata e adquirida, mas também ocorre redução da cicatrização e diminuição dos sinais protetores da resposta inflamatória.

Efeitos

Efeitos metabólicos e sistêmicos gerais

Os principais efeitos metabólicos ocorrem no metabolismo de carboidratos e proteínas. Os glicocorticoides causam tanto redução da captura e utilização da glicose, quanto aumento da gliconeogênese, resultando em tendência à hiperglicemia (Cap. 30). Ocorre aumento concomitante do armazenamento de glicogênio, que pode ser resultado da secreção de insulina em resposta ao aumento de açúcar no sangue. De modo geral, há síntese reduzida de proteínas e aumento da quebra de proteínas, particularmente no músculo, e isso pode levar à atrofia do mesmo. Os glicocorticoides também exercem efeito “permissivo” na resposta lipolítica dependente de AMPc às catecolaminas e a outros hormônios. Esses hormônios levam à ativação da lipase através de uma quinase dependente de AMPc cuja síntese requer a presença de glicocorticoides (ver adiante). A admi-

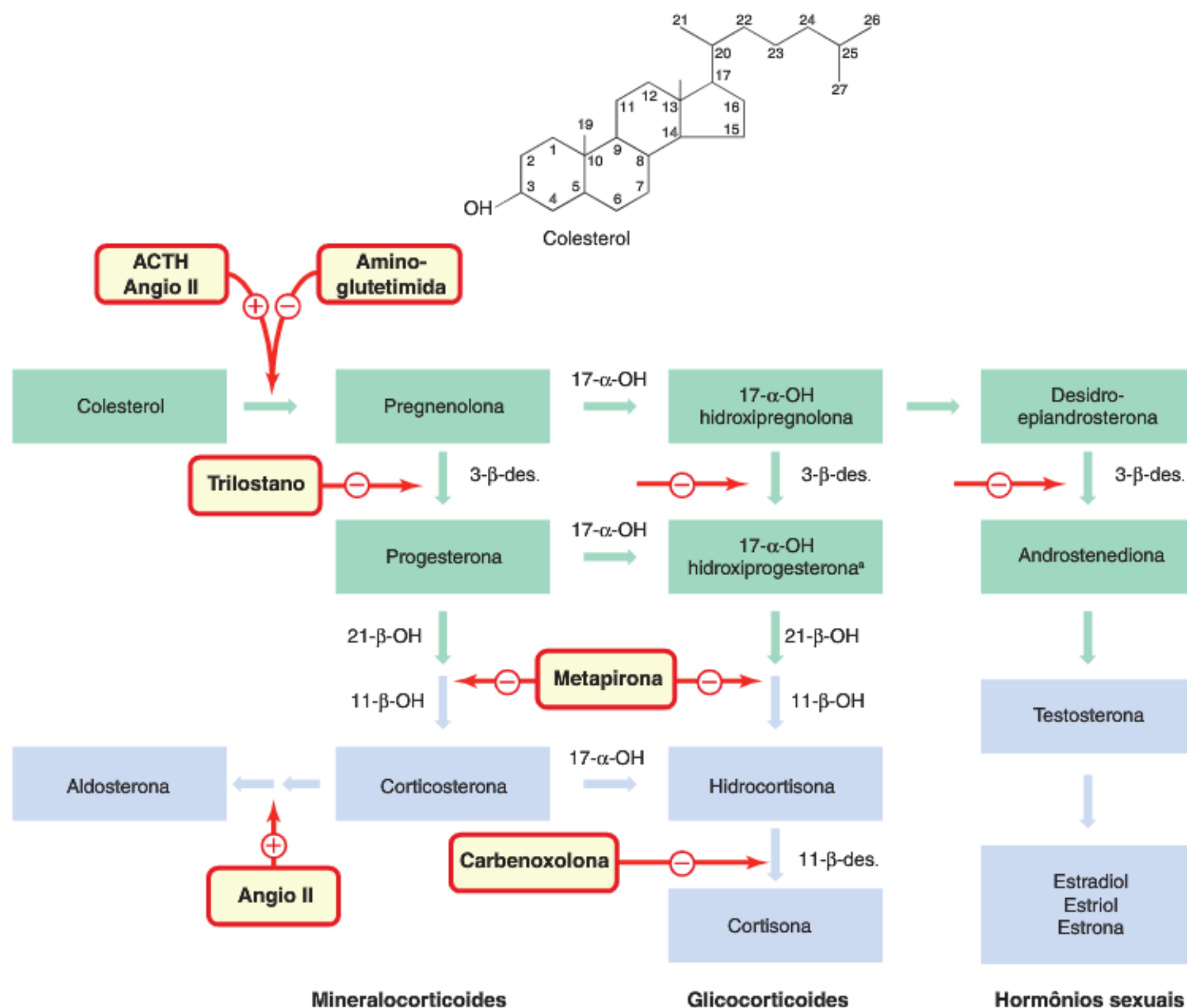


Fig. 32.5 Biossíntese dos corticosteroides, mineralocorticoides e hormônios sexuais. Todos os hormônios sexuais são sintetizados a partir do colesterol. Sucessivas etapas de hidroxilação e desidrogenação são importantes na via biossintética e são alvos para os fármacos. Os intermediários são mostrados nas caixas verdes; as interconversões ocorrem entre as vias. As caixas azuis indicam os hormônios circulantes. Os fármacos são mostrados em caixas amarelas junto a seus locais de ação. Os glicocorticoides são produzidos por células da zona fasciculada, e sua síntese é estimulada pelo hormônio adrenocorticotrófico (ACTH); a aldosterona é produzida por células da zona glomerulosa, e sua síntese é estimulada pela angiotensina II (angio II). A metirapirona inibe a síntese de glicocorticoides, a aminoglutetimida e o trilostano bloqueiam a síntese dos três tipos de esteroides da suprarrenal (ver o texto para detalhes). A carbenoxolona inibe a interconversão da hidrocortisona em cortisona nos rins. Enzimas: 17- α -OH., 17- α -hidroxilase; 3- β -des., 3- β -desidrogenase; 21- β -OH, 21- β -hidroxilase; 11- β -OH, 11- β -hidroxilase; 11- β -des., 11- β -hidroxiesteroide desidrogenase.

nistração de grandes doses de glicocorticoides, por longo período de tempo, resulta na redistribuição da gordura corporal característica da *síndrome de Cushing* (Fig. 32.7).

Os glicocorticoides tendem a produzir balanço negativo de cálcio, por reduzirem a absorção de Ca^{2+} no trato gastrointestinal e por aumentarem sua eliminação pelos rins. Esse processo pode contribuir para a osteoporose (ver adiante). Em concentrações não fisiológicas, os glicocorticoides exercem algumas ações de mineralocorticoides (ver adiante), levando à retenção de Na^+ e perda de K^+ — possivelmente por sobrecarga da 11 β -hidroxiesteroide desidrogenase e ação nos receptores de mineralocorticoides.

Efeitos de retroalimentação negativa na adeno-hipófise e no hipotálamo

Os glicocorticoides endógenos e exógenos exercem efeito de retroalimentação negativa na secreção de CRF e ACTH (Fig. 32.4). A administração de glicocorticoides exógenos diminui a secreção de CRF e ACTH, inibindo a secreção de glicocorticoides endógenos e, potencialmente, levando à atrofia do córtex da suprarrenal. Caso o tratamento seja prolongado, podem ser necessários muitos meses para o retorno à função normal após a suspensão dos fármacos.

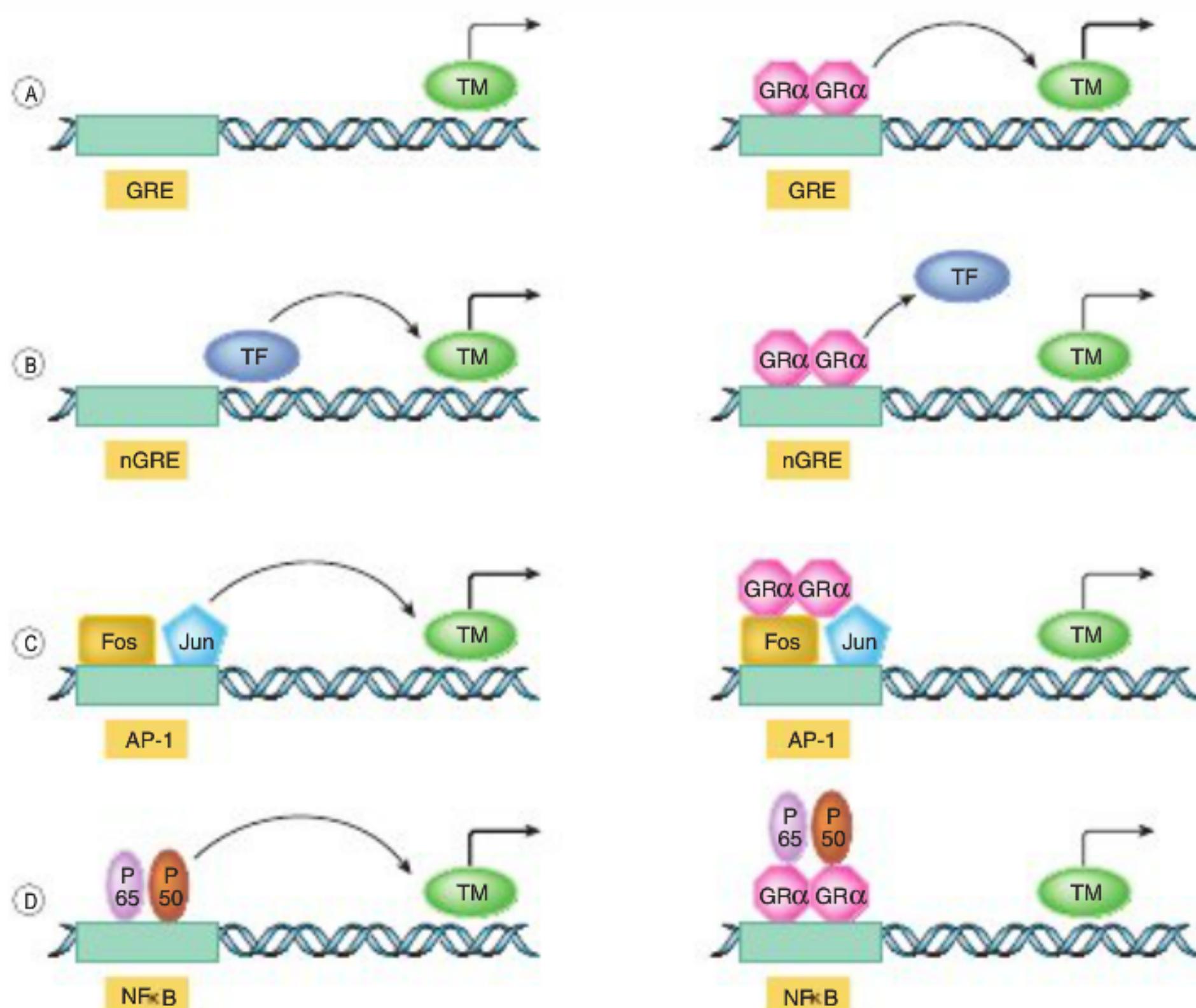


Fig. 32.6 Mecanismo molecular de ação dos glicocorticoides. O esquema mostra três vias possíveis pelas quais o receptor de glicocorticoide modificado pelo ligante pode controlar a expressão gênica após o deslocamento até o núcleo. **[A]** Mecanismo básico de transativação. Neste caso, presume-se que a maquinaria de transcrição (TM) esteja operando em nível baixo. O dímero do receptor de glicocorticoide (GR) modificado pelo ligante liga-se a um ou mais elementos de resposta a glicocorticoides "positivos" (GREs) dentro da sequência promotora (zona sombreada) e estimula a transcrição. **[B]** Mecanismo básico de transrepressão. A maquinaria transcritora é constitutivamente controlada por fatores de transcrição (TF). Ao ligar-se ao GRE "negativo" (nGRE), o complexo do receptor desloca esses fatores e a expressão é reduzida. **[C]** Mecanismo Fos/Jun. A transcrição ocorre de forma acelerada com a ligação dos fatores de transcrição Fos/Jun ao seu sítio regulatório AP-1. Esse efeito é reduzido na presença do GR. **[D]** Mecanismo do NFκB. Os fatores de transcrição P65 e P50 ligam-se ao sítio NFκB, promovendo a expressão gênica. Isso é impedido pela presença do GR, que se liga aos fatores de transcrição, impedindo sua ação (isso pode ocorrer também no citoplasma). (Para mais detalhes sobre a estrutura do GR, consulte o Capítulo 3.) (Modificado de Oakley R H, Cidlowski J A em Goulding N J, Flower R J (eds) 2001 Glicocorticoides. Birkhauser Verl.)

Efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores

Os glicocorticoides endógenos mantêm um tônus anti-inflamatório de baixo grau, que pode ser demonstrado pela observação da resposta exacerbada de animais adrenalectomizados, mesmo a estímulos inflamatórios leves. A deficiência de secreção apropriada em resposta a lesões ou infecção pode ser a causa de certas patologias humanas inflamatórias crônicas.

Os glicocorticoides exógenos são os fármacos anti-inflamatórios *por excelência*, e quando administrados terapêuticamente inibem tanto as manifestações precoces quanto as manifestações tardias da inflamação, ou seja, não apenas o rubor, o calor, a dor e o edema iniciais, mas também os estágios posteriores de cicatrização e reparação da lesão, e as reações proliferativas observadas na inflamação crônica. Revertendo praticamente todos os tipos de reação inflamatória

causadas por patógenos invasores, por estímulos químicos ou físicos, ou por respostas imunes desencadeadas inadequadamente, como ocorre na hipersensibilidade ou na doença autoimune. Quando usados profilaticamente para inibir a rejeição a enxertos, os glicocorticoides inibem o início e a geração da resposta imune montada contra esse novo "invasor" mais eficientemente do que inibiriam a resposta estabelecida na qual a proliferação clonal já ocorreu.

Considerando que os glicocorticoides podem modificar a expressão de muitos genes e que a extensão e direção da regulação variam entre tecidos e mesmo entre momentos diferentes durante a doença, não surpreende que seus efeitos anti-inflamatórios sejam extremamente complexos. Podem-se apontar algumas ações mais evidentes, porém a lista nunca será completa.

As ações sobre as células inflamatórias incluem:



Fig. 32.7 Síndrome de Cushing. Síndrome provocada pela exposição excessiva a glicocorticoides. Pode ser causada por doenças (p. ex., um tumor secretor de hormônio adrenocorticotrófico) ou por administração prolongada de fármacos glicocorticoides (Cushing iatrogênico). Os efeitos indicados em *itálico* são particularmente comuns. Os efeitos menos frequentes, relacionados com a dose e duração do tratamento, são mostrados entre parênteses. (Adaptado de Baxter JD, Rousseau GG (eds) 1979 Glucocorticoid hormone action. Monographs on endocrinology, vol. 12. Springer-Verlag, Berlin.)

- menor saída de neutrófilos dos vasos sanguíneos e redução da ativação de neutrófilos, macrófagos e mastócitos, seguida de redução da transcrição gênica de fatores de adesão celular e citocinas
- redução geral da ativação de células T-helper (Th), redução da expansão clonal das células T, e "troca" da resposta imune do tipo Th1 para Th2 (Cap. 6)
- redução da função dos fibroblastos, menor produção de colágeno e glicosaminoglicanos e, assim, diminuição da cicatrização e reparo
- redução da atividade de osteoblastos, aumento da ativação de osteoclastos e, portanto, tendência ao desenvolvimento de osteoporose.

As ações nos *mediadores* das respostas inflamatória e imune (Cap. 17) incluem:

- produção reduzida de prostanoídes devido à expressão reduzida da ciclo-oxigenase-2
- produção reduzida de várias citocinas, incluindo IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, fator de necrose tumoral α , fatores de adesão celular e GM-CSF, devido à inibição da transcrição gênica
- redução da concentração de componentes do complemento no plasma
- redução da produção de óxido nítrico induzido
- redução da liberação de histamina pelos basófilos
- redução da produção de IgG
- síntese aumentada de fatores anti-inflamatórios, como IL-10, receptor solúvel de IL-1 e anexina-1.

A inflamação é uma importante resposta protetora elaborada para garantir a sobrevivência de um hospedeiro infectado ou que sofreu lesões. Portanto, muitos podem achar estranho, não somente que tenhamos hormônios anti-inflamatórios potentes circulando constantemente no sangue, como também que esses hormônios sofram aumento expressivo durante esses episódios potencialmente nocivos. Explicação útil foi oferecida por Munck *et al.* (1984); segundo este autor, as ações anti-inflamatórias e imunossupressoras devem ter papel contrarregulatório, de modo que previnam a ativação excessiva da inflamação e de outras reações poderosas de defesa que poderiam, elas mesmas, se descontroladas, ameaçar a homeostase. Certamente, essa visão surgiu de experimentos com animais adrenalectomizados. Se, por um lado, esses fármacos têm grande valor no tratamento de condições caracterizadas por hipersensibilidade e inflamação indesejada, por outro lado eles têm o potencial de suprimir as reações de defesa que conferem proteção a infecções e promovem a cicatrização.

Efeitos adversos

Os efeitos adversos tendem a ocorrer com doses elevadas ou administração prolongada de glicocorticoides em vez da terapia de reposição, e são um problema sério. Os principais efeitos adversos são os seguintes:

- *Supressão da resposta a infecções ou lesões:* infecções oportunistas podem tornar-se muito graves se não forem tratadas rapidamente com agentes antimicrobianos e com aumento na dose do esteroide. A cicatrização de lesões é prejudicada e também pode ocorrer ulceração péptica. Sapinho (*candidíase*, uma infecção fúngica; Cap. 52) frequentemente ocorre quando os glicocorticoides são administrados por

Mecanismo de ação dos glicocorticoides



- Os glicocorticoides ligam-se a receptores intracelulares que, em seguida, sofrem dimerização, migram para o núcleo e interagem com o DNA para modificar a transcrição gênica, induzindo a síntese de algumas proteínas e inibindo a síntese de outras.
- Também foram observados alguns efeitos rápidos não genômicos dos glicocorticoides. Esses são mediados por sistemas de sinalização presentes no citossol que são ativados pelo ligante do receptor de glicocorticoide.
- *Ações metabólicas:* a maioria das proteínas mediadoras são enzimas, por exemplo a quinase dependente de AMPc, mas nem todas as ações nos genes são conhecidas.
- *Ações anti-inflamatórias e imunossupressoras:* as ações conhecidas incluem:
 - inibição da transcrição dos genes da ciclo-oxigenase-2, citocinas e interleucinas, moléculas de adesão celular e a forma induzida da sintase de óxido nítrico
 - bloqueio da indução do gene da osteocalcina, mediada por vitamina D₃, nos osteoblastos, e modificação da transcrição dos genes da collagenase
 - síntese e liberação aumentadas de anexina-1, que tem efeitos anti-inflamatórios potentes nas células e na liberação de mediadores, além de possíveis efeitos na mediação de retroalimentação (*feedback*) negativa ao nível do hipotálamo e adeno-hipófise

inalação, em razão da supressão local dos mecanismos anti-inflamatórios

- *Síndrome de Cushing* (Fig. 32.7).
- *Osteoporose*, com consequente risco de fraturas, é uma das principais limitações ao tratamento por longo prazo com glicocorticoides. Esses fármacos influenciam a densidade óssea, tanto pela regulação do metabolismo de cálcio e fosfato quanto pelos efeitos na produção e degradação do colágeno. Eles reduzem a função dos osteoblastos (que depositam a matriz óssea) e aumentam a atividade dos osteoclastos (que digerem a matriz óssea). O efeito na irrigação dos ossos pode levar à necrose avascular da cabeça do fêmur (Cap. 35).
- *Hiperglicemia* produzida por glicocorticoides exógenos pode transformar-se em diabetes.
- *Desgaste muscular* e fraqueza muscular.
- Em crianças, ocorre a *inibição do crescimento*,⁴ caso o tratamento seja continuado por mais de 6 meses.
- *Efeitos sobre o sistema nervoso central*: euforia, depressão e psicose.
- *Outros efeitos*: glaucoma (em pessoas com predisposição genética), aumento da pressão intracraniana e aumento da incidência de catarata.

A retirada abrupta desses fármacos após terapia prolongada pode resultar em insuficiência aguda da suprarrenal, devido à supressão da capacidade do paciente para sintetizar corticosteroides.⁵ Devem ser seguidos procedimentos cautelosos para a retirada em estágios. A recuperação da função total da suprarrenal demora aproximadamente 2 meses, embora possa demorar até 18 meses ou mais.

Aspectos farmacocinéticos

Existem muitos fármacos glicocorticoides em uso terapêutico. Embora o **cortisol**, um hormônio endógeno, seja comumente utilizado, seus derivados sintéticos são ainda mais usuais. Eles possuem diferentes propriedades físico-químicas, bem como potência variada, e foram otimizados para a administração por diferentes vias. Podem ser administrados por via oral, sistêmica ou intra-articular; administrados por aerossóis, para o interior do trato respiratório; como gotas, nos olhos ou nariz; ou aplicados em cremes ou pomadas sobre a pele. A administração tópica reduz a possibilidade de efeitos tóxicos sistêmicos, a não ser que sejam empregadas quantidades muito grandes. Quando é necessário o prolongamento da terapia com glicocorticoides, a utilização em dias alternados pode reduzir a supressão do eixo HPA ou outros efeitos adversos.

Por serem moléculas lipofílicas pequenas, provavelmente os glicocorticoides entram em suas células-alvo por difusão simples. A hidrocortisona tem meia-vida plasmática de 90 minutos, embora seus principais efeitos biológicos tenham latência de 2 a 8 horas. A inativação biológica, que ocorre nos hepatócitos e em outros locais, inicia-se pela redução da dupla ligação C4-C5. A cortisona e a **prednisona** são inativas até a conversão, *in vivo*, para hidrocortisona e **prednisolona**, respectivamente.

Os glicocorticoides endógenos são transportados no plasma ligados à *globulina de ligação de corticosteroides* (CBG,

do inglês, *corticosteroid-binding globulin*) e à albumina. A CBG é responsável por cerca de 77% da hidrocortisona ligada, mas não se liga a muitos glicocorticoides sintéticos. A albumina tem afinidade menor pela hidrocortisona, mas liga-se tanto aos esteroides naturais quanto aos sintéticos. Os esteroides ligados à CBG e à albumina são biologicamente inativos.

A aplicação clínica sistêmica dos glicocorticoides está apresentada no quadro de uso clínico. A **dexametasona** apresenta um uso especial: pode ser usada para avaliar a função do eixo HPA no *teste de supressão com dexametasona*. Uma dose relativamente baixa, geralmente administrada à noite, deve suprimir o hipotálamo e a hipófise, e resultar em secreção reduzida de ACTH e produção de hidrocortisona diminuída, medida no plasma cerca de 9 horas depois. A falta de supressão indica hipersecreção de ACTH ou de glicocorticoides (síndrome de Cushing).

MINERALOCORTICOIDES

O principal mineralocorticoide endógeno é a aldosterona. Sua principal ação é aumentar a reabsorção de Na^+ pelos túbulos distais no rim, com aumento concomitante na eliminação de K^+ e H^+ (Cap. 28). A secreção excessiva de mineralocorticoides, como ocorre na síndrome de Conn, leva à retenção importante de Na^+ e água, com aumento no volume do líquido extracelular, hipocalemia, alcalose e hipertensão. A secreção reduzida, como ocorre na doença de Addison, causa perda maior de Na^+ , e queda acentuada no volume do fluido extracelular. Há redução concomitante na eliminação de K^+ , resultando em hipercalemia.

Usos clínicos dos glicocorticoides

- Terapia de reposição em pacientes com insuficiência adrenal (*doença de Addison*).
- Tratamento anti-inflamatório/imunossupressor (Cap. 26):
 - na *asma* (Cap. 27)
 - por via tópica, em várias condições inflamatórias da pele, olhos, orelha ou nariz (p. ex., *eczema*, *conjuntivite alérgica* ou *rinite*)
 - *estados de hipersensibilidade* (p. ex., reações alérgicas graves)
 - em doenças com componentes autoimunes e inflamatórios (p. ex., *artrite reumatoide* e outras doenças do "tecido conjuntivo", *doenças inflamatórias intestinais*, algumas formas de *anemia hemolítica*, *púrpura trombocitopênica idiopática*)
 - para prevenir a *doença do enxerto versus hospedeiro* após transplante de órgãos ou medula óssea.
- Em doenças *neoplásicas* (Cap. 55):
 - em combinação com agentes citotóxicos no tratamento de doenças malignas específicas (p. ex., *doença de Hodgkin*, *leucemia linfocítica aguda*)
 - para reduzir o edema cerebral em pacientes com *tumores cerebrais* metastáticos ou primários (**dexametasona**)

⁴Entretanto, algumas das doenças para as quais os glicocorticoides estão indicados retardam o crescimento. Em um teste clássico, o tratamento com glicocorticoides *aumentou* o crescimento em adolescentes com doença inflamatória intestinal, assim como resolveu a própria doença (Whittington *et al.*, 1977).

⁵Pacientes em tratamento por longo prazo com glicocorticoides são aconselhados a levar consigo um cartão com o seguinte aviso, "Faço TRATAMENTO COM ESTEROIDES. Meu tratamento não pode ser interrompido abruptamente".

Farmacocinética e ações adversas dos glicocorticoides



- A administração pode ser oral, tópica ou parenteral. Os fármacos são transportados no sangue pela globulina de ligação de corticosteroides e entram nas células por difusão. São metabolizados no fígado.
- Os efeitos adversos são observados principalmente após uso sistêmico prolongado, como agentes anti-inflamatórios ou imunossupressores, mas não habitualmente na terapia de reposição. Os mais importantes são:
 - inibição da resposta a infecções
 - supressão da síntese endógena de glicocorticoides
 - ações metabólicas (veja anteriormente)
 - osteoporose
 - síndrome de Cushing iatrogênica (Fig. 32.7).

Regulação da síntese e liberação da aldosterona

A regulação da síntese e liberação da aldosterona é complexa. O controle depende principalmente da composição eletrolítica do plasma e do sistema da angiotensina II (Fig. 32.4; Caps. 22 e 28). Concentrações plasmáticas baixas de Na^+ ou elevadas de K^+ afetam as células da *zona glomerulosa* da suprarrenal diretamente, estimulando a liberação de aldosterona. A perda de Na^+ também ativa o sistema renina-angiotensina (Fig. 22.4). Um dos efeitos da angiotensina II é aumentar a síntese e liberação de aldosterona (Fig. 28.5).

Mecanismo de ação

Como outros hormônios esteroides, a aldosterona atua através de receptores intracelulares específicos, da família dos receptores nucleares. Diferente do receptor de glicocorticoide, que ocorre na maioria dos tecidos, o *receptor de mineralocorticoide* é restrito a alguns poucos tecidos, como o rim e o epitélio transportador do cólon e bexiga. As células que contêm receptores de mineralocorticoides também contêm a enzima 11β -hidroxiesteroide desidrogenase do tipo 2 (ver anteriormente), que converte a hidrocortisona (cortisol) na cortisona inativa. Possui baixa afinidade pelos receptores de mineralocorticoide, garantindo, dessa forma, que as células sejam atingidas apenas pelos hormônios mineralocorticoides. É interessante que essa enzima seja inibida pela **carbenoxolona** (anteriormente usada no tratamento de úlcera gástrica; Cap. 29), um composto derivado do alcaçuz. Se essa inibição for grande, permitirá que a corticosterona atue no receptor de mineralocorticoide, produzindo síndrome semelhante à síndrome de Conn (hiperaldosteronismo primário), exceto que não ocorre o aumento na concentração de aldosterona circulante.

A exemplo dos glicocorticoides, a interação da aldosterona com seu receptor inicia a transcrição e tradução de proteínas específicas, resultando em aumento do número de canais de sódio na membrana apical da célula e, em seguida, em aumento do número de moléculas de Na^+/K^+ -ATPase na membrana basolateral (Fig. 28.5), levando ao aumento da eliminação de K^+ (Cap. 28). Além dos efeitos genômicos, existem evidências de um efeito rápido, não genômico, da aldosterona no influxo de Na^+ , pela ação no trocador de Na^+/H^+ na membrana apical.

Mineralocorticoides



A fludrocortisona é administrada por via oral para produzir um efeito de mineralocorticoide. Este fármaco:

- aumenta a reabsorção de Na^+ nos túbulos distais e aumenta o efluxo de K^+ e H^+ para os túbulos
- atua em receptores intracelulares que modulam a transcrição de DNA, levando à síntese de mediadores proteicos
- é utilizado junto com um glicocorticoide na terapia de reposição.

Uso clínico dos mineralocorticoides e antagonistas

O principal uso clínico dos mineralocorticoides ocorre na terapia de reposição. O fármaco utilizado com mais frequência é a **fludrocortisona** (Tabela 32.2 e Fig. 32.4), que pode ser administrada por via oral. A **espironolactona** é um antagonista competitivo da aldosterona, que também impede os efeitos mineralocorticoides de outros esteroides da suprarrenal no túbulo renal (Cap. 28). Os efeitos adversos incluem ginecomastia e impotência, porque a espironolactona também bloqueia receptores de andrógenos e de progesterona. É usada no tratamento do hiperaldosteronismo primário e do secundário e, em conjunto com outros fármacos, no tratamento da hipertensão resistente e da insuficiência cardíaca (Cap. 22), além do edema resistente (Cap. 28). A **eplerenona** possui indicação e mecanismo de ação semelhantes, embora apresente efeitos adversos menos intensos.

NOVAS DIRETRIZES NO TRATAMENTO COM GLICOCORTICOIDES

Os glicocorticoides são intensamente eficazes no controle da inflamação, porém são gravemente limitados pelos seus efeitos adversos. A solução ideal seria um glicocorticoide com efeito anti-inflamatório e sem efeitos adversos, metabólicos ou de outro tipo.

Por muitos anos, a indústria farmacêutica buscou esse objetivo, usando estratégias simples, com base no desenvolvimento de análogos estruturais da hidrocortisona. Embora essa pesquisa tenha rendido vários compostos novos e interessantes (muitos são usados na clínica atualmente), nunca se conseguiu a “separação” total do glicocorticoide.

Recentemente, os pesquisadores procuraram um novo enfoque. Foi observado que os glicocorticoides suprimem amplamente a inflamação através da regulação negativa dos genes (p. ex., genes de citocinas), que promovem a resposta inflamatória, enquanto muitos efeitos adversos são causados pela superexpressão de genes metabólicos e outros (levando, por exemplo, à ocorrência de diabetes). Como esses efeitos ocorrem por diferentes vias, os pesquisadores buscaram esteroides que possuam um conjunto de ações sem as outras. Até o momento, foram alcançados apenas resultados modestos com esses esteroides de ação “dissociada” (Schacke *et al.*, 2002, 2005), mas ainda é cedo para afirmar se eles realmente farão diferença importante no tratamento clínico.

Outra ideia relacionada com isso consiste em manipular as enzimas *histona desacetilase*, responsáveis por facilitar a regulação da transcrição de genes, após a ligação de

receptores nucleares a elementos de resposta (Hayashi *et al.*, 2004). Atualmente, imagina-se que possa haver uma isoforma específica dessa enzima, responsável pelo estímulo à expressão gênica, e que, se essa isoforma pudesse ser inibida, diminuiria a possibilidade de ocorrência dos efeitos adversos.

Tem sido feito outro enfoque sobre o mecanismo atual de ativação de receptor. Sabe-se que nem todos os glicocorticoides se ligam ao receptor da mesma forma e, portanto,

a dinâmica do complexo ligante resultante pode variar (Adcock, 2003). Isso poderia ser explorado para alterar a capacidade do complexo esteroide-receptor para iniciar as alterações transcricionais e de outros tipos, possivelmente beneficiando o perfil do fármaco.

Essas (e outras) ideias foram revisadas por Song *et al.*, 2005, porém, apesar de sua capacidade, é triste reportar que, até o momento, não se obteve qualquer diferença significativa à tolerância desses fármacos de aplicações tão amplas.

REFERÊNCIAS E LEITURA ADICIONAL

O hipotálamo e a hipófise

Birnbaumer, M., 2000. Vasopressin receptors. *Trends Endocrinol. Metab.* 11, 406–410.

Chini, B., Manning, M., Guillon, G., 2008. Affinity and efficacy of selective agonists and antagonists for vasopressin and oxytocin receptors: an 'easy guide' to receptor pharmacology. *Prog. Brain Res.* 170, 513–517. (O título é autoexplicativo! Também lida com os prospectos para novos fármacos nessa área)

Clark, R.G., Robinson, C.A.F., 1996. Up and down the growth hormone cascade. *Cytokine Growth Factor Rev.* 1, 65–80. (Uma revisão que aborda a cascata que controla os reguladores primários do crescimento e do metabolismo, ou seja, o hormônio do crescimento e os fatores de crescimento semelhantes à insulina)

Drolet, G., Rivest, S., 2001. Corticotropin-releasing hormone and its receptors; an evaluation at the transcription level in vivo. *Peptides* 22, 761–767.

Freeman, M.E., Kanyicska, B., Lerant, A., Nagy, G., 2000. Prolactin: structure, function and regulation of secretion. *Physiol. Res.* 80, 1524–1585. (Revisão abrangente da prolactina e de seus receptores)

Guillemin, R., 2005. Hypothalamic hormones a.k.a. hypothalamic releasing factors. *J. Endocrinol.* 184, 11–28. (Uma pequena revisão focada na história da pesquisa nessa área e que cobre a descoberta e caracterização dos principais fatores de liberação. Algo a ser lido caso você seja atraído por essa área)

Lamberts, S.W.J., van der Lely, A.-J., de Herder, W.W., Hofland, L.J., 1996. Octreotide. *N. Engl. J. Med.* 334, 246–254. (Revisão que aborda os receptores da somatostatina, os análogos da somatostatina e o tratamento de tumores que expressam receptores da somatostatina com a octreotida)

Maybauer, M.O., Maybauer, D.M., Enkhbaatar, P., Traber, D.L., 2008. Physiology of the vasopressin receptors. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 22, 253–263. (Uma pequena revisão escrita principalmente do ponto de vista clínico. Discute os usos terapêuticos futuros dos agonistas de receptores)

Okada, S., Kopchick, J.J., 2001. Biological effects of growth hormone and its antagonist. *Trends Mol. Med.* 7, 126–132.

Prakash, A., Goa, K.L., 1999. Sermorelin: a review of its use in the diagnosis and treatment of children with idiopathic growth hormone deficiency. *BioDrugs* 12, 139–157. (Principalmente uma avaliação clínica da utilidade da sermorelina no tratamento da deficiência de crescimento em contraste com o próprio hormônio do crescimento)

Schneider, F., Tomek, W., Grundker, C., 2006. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) and its natural analogues: a review. *Theriogenology* 66, 691–709. (Foca principalmente na utilização de tais agentes na medicina veterinária)

Thibonnier, M., Coles, P., Thibonnier, A., et al., 2001. The basic and clinical pharmacology of nonpeptide vasopressin receptor antagonists. *Annu. Rev. Pharmacol.* 41, 175–202. (Relato fidedigno dos receptores do ADH e da pesquisa por novos antagonistas)

Vance, M.L., 1994. Hypopituitarism. *N. Engl. J. Med.* 330, 1651–1662. (Revisão das causas, das características clínicas e da terapia de reposição hormonal do hipopituitarismo)

Wikberg, J.E.S., Muceniece, R., Mandrika, I., et al., 2000. New aspects on the melanocortins and their receptors. *Pharmacol. Res.* 42, 393–420. (Revisão detalhada dos diferentes papéis biológicos das melanocortinas e de seus receptores)

ACTH

Chan, L.F., Clark, A.J., Metherell, L.A., 2008. Familial glucocorticoid deficiency: advances in the molecular understanding of ACTH action. *Horm. Res.* 69, 75–82. (Este artigo e o seguinte discu-

tem a pesquisa do sistema de sinalização de ACTH na deficiência familiar de glicocorticoides. Um pedaço de um trabalho de detetive feito por especialistas. O segundo artigo é mais acessível)

Clark, A.J., Metherell, L.A., Cheetham, M.E., Huebner, A., 2005. Inherited ACTH insensitivity illuminates the mechanisms of ACTH action. *Trends Endocrinol. Metab.* 16, 451–457.

Mineralocorticoides

Bastl, C., Hayslett, J.P., 1992. The cellular action of aldosterone in target epithelia. *Kidney Int.* 42, 250–264. (Uma revisão detalhada sobre o receptor de aldosterona e regulação da expressão gênica, ação da aldosterona no transporte eletrogênico e eletroneuro de Na⁺, e na secreção de K⁺ e H⁺)

Glicocorticoides

Mecanismo de ação

Adcock, I.M., 2003. Glucocorticoids: new mechanisms and future agents. *Curr. Allergy Asthma. Rep.* 3, 249–257. (Excelente revisão dos avanços na farmacologia dos glicocorticoides)

Borski, R.J., 2000. Nongenomic membrane actions of glucocorticoids in vertebrates. *Trends Endocrinol. Metab.* 11, 427–436. (Relato que estimula uma reflexão sobre os efeitos não genômicos dos glicocorticoides)

Buckingham, J.C., 1998. Stress and the hypothalamo-pituitary-immune axis. *Int. J. Tissue React.* 20, 23–34. (Revisão clara da complexidade dos efeitos do estresse na função do eixo HPA)

D'Acquisto, F., Perretti, M., Flower, R.J., 2008. Annexin-A1: a pivotal regulator of the innate and adaptive immune systems. *Br. J. Pharmacol.* 155, 152–169. (Revisa o papel da proteína anexina-1 regulada por glicocorticoides na mediação da ação anti-inflamatória dos fármacos glicocorticoides)

de Kloet, E.R., 2000. Stress in the brain. *Eur. J. Pharmacol.* 405, 187–198.

Eberhardt, W., Kilz, T., Akool, el-S., Müller, R., Pfeilschifter, J., 2005. Dissociated glucocorticoids equipotently inhibit cytokine- and cAMP-induced matrix degrading proteases in rat mesangial cells. *Biochem. Pharmacol.* 70, 433–445. (Um artigo sobre a ação dos glicocorticoides dissociados sobre a expressão de enzimas proteolíticas durante a inflamação, como um exemplo de sua ação)

Falkenstein, E., Tillmann, H.C., Christ, M., et al., 2000. Multiple actions of steroid hormones—a focus on rapid, nongenomic effects. *Pharmacol. Rev.* 52, 513–556.

Funder, J.W., 1997. Glucocorticoid and mineralocorticoid receptors: biology and clinical relevance. *Annu. Rev. Med.* 48, 231–240. (Revisão sucinta dos receptores de glicocorticoides e de mineralocorticoides, das diferenças nas respostas e na transcrição mediada por receptores de glicocorticoides e de mineralocorticoides e da resistência aos esteroides)

Getting, S.J., Christian, H.C., Flower, R.J., Perretti, M., 2002. Activation of melanocortin type 3 receptor as a molecular mechanism for adrenocorticotrophic hormone efficacy in gouty arthritis. *Arthritis Rheum.* 46, 2765–2775. (Trabalho original que demonstra que o ACTH tem ações anti-inflamatórias intrínsecas que independem das suprarrenais)

Hayashi, R., Wada, H., Ito, K., Adcock, I.M., 2004. Effects of glucocorticoids on gene transcription. *Eur. J. Pharmacol.* 500, 51–62. (Uma boa revisão básica da ação dos glicocorticoides; de fácil leitura)

Kirwan, J., Power, L., 2007. Glucocorticoids: action and new therapeutic insights in rheumatoid arthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 19, 233–237. (Escrita principalmente sobre o ponto de vista de um reumatologista, essa revisão oferece conhecimento interessante sobre o uso desses fármacos para modificar a gravidade da artrite crônica)

- Lamberts, S.W.J., Bruining, H.A., de Jong, F.S., 1997. Corticosteroid therapy in severe illness. *N. Engl. J. Med.* 337, 1285–1292. (*Revisão com uma cobertura sucinta da resposta suprarrenal normal à doença, seguida por mais detalhes sobre a terapia clínica*)
- Munck, A., Guyre, P.M., Holbrook, N.J., 1984. Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. *Endocr. Rev.* 5, 25–44. (*Revisão seminal que sugere que as ações anti-inflamatórias/imunossupressoras dos glicocorticoides possuem uma função fisiológica; precisa ser lida caso você queira entender a fisiologia e farmacologia dos glicocorticoides*)
- Norman, A.W., Mizwicki, M.T., Norman, D.P., 2004. Steroid-hormone rapid actions, membrane receptors and a conformational ensemble model. *Nat. Rev. Drug Discov.* 3, 27–41. (*Estudo bastante avançado, que contém muitas tabelas úteis e excelentes diagramas; valerá o esforço, se esse assunto interessar a você*)
- Rhodes, D., Klug, A., 1993. Zinc fingers. *Sci. Am.* 268, 32–39. (*Discussão clara do papel dos dedos de zinco, como aqueles utilizados pelos receptores nucleares, na regulação da transcrição dos genes; diagramas excelentes, como seria de se esperar*)
- Schacke, H., Docke, W.D., Asadullah, K., 2002. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol. Ther.* 96, 23–43. (*Revisão útil sobre os efeitos adversos dos “esteroides dissociativos”*)
- Schacke, H., Rehwinkel, H., Asadullah, K., 2005. Dissociated glucocorticoid receptor ligands: compounds with an improved therapeutic index. *Curr. Opin. Investig. Drugs* 6, 503–507. (*Mais detalhes sobre o conceito de esteroides dissociativos, com inúmeros exemplos*)
- Schafer-Korting, M., Kleuser, B., Ahmed, M., et al., 2005. Glucocorticoids for human skin: new aspects of the mechanism of action. *Skin Pharmacol. Physiol.* 18, 103–114. (*O título é autoexplicativo: boas discussões sobre os diferentes mecanismos de ação dos glicocorticoides*)
- Song, I.H., Gold, R., Straub, R.H., et al., 2005. New glucocorticoids on the horizon: repress, don't activate! *J. Rheumatol.* 32, 1199–1207. (*Bom resumo sobre as diferentes abordagens utilizadas para transpassar os efeitos adversos dos glicocorticoides*)
- Tak, P.P., Firestein, G.S., 2001. NF-kappaB: a key role in inflammatory diseases. *J. Clin. Invest.* 107, 7–11. (*Relato sucinto e bastante claro do papel do fator (NF)κB na inflamação*)
- Tsai, M.-J., O'Malley, B.W., 1994. Molecular mechanisms of action of steroid/thyroid receptor superfamily members. *Annu. Rev. Biochem.* 63, 451–486. (*Revisão detalhada, escrita por um dos pioneiros do campo da biologia molecular desses receptores, que inclui a ativação e o silenciamento de genes*)
- Whittington, P.F., Barnes, H.V., Bayless, T.M., 1977. Medical management of Crohn's disease in adolescence. *Gastroenterology* 72, 1338–1344.
- Wilckens, T., 1995. Glucocorticoids and immune dysfunction: physiological relevance and pathogenic potential of hormonal dysfunction. *Trends Pharmacol. Sci.* 16, 193–197. (*Aborda a interação dos glicocorticoides com seus receptores, com a proteína do choque térmico 90, com a AP-1 e com os fatores de transcrição de (NF)κB; diagramas claros*)

Livros

- Buckingham, J.C., Gillies, G.E., Cowell, A.M. (Eds.), 1997. Stress, stress hormones and the immune system. John Wiley, Chichester. (*Outro excelente livro de referência que aborda os conceitos de estresse, a liberação do cortisol e suas subseqüentes ações fisiológicas*)
- Goulding, N.J., Flower, R.J. (Eds.), 2001. Milestones in drug therapy: glucocorticoids. Birkhäuser Verlag, Basel. (*Uma fonte de informação útil sobre todos os aspectos da biologia e da farmacologia dos glicocorticoides, contendo capítulos escritos por alguns dos expoentes da área*)

33

A tireoide

CONSIDERAÇÕES GERAIS

As moléstias da tireoide são frequentes, e neste capítulo estudaremos as terapêuticas farmacológicas para tratá-las. Iniciaremos com breve resumo da estrutura, regulação e fisiologia da tireoide, enfatizando as anomalias mais comuns da função tireoidiana. Em seguida, consideraremos os fármacos que substituem os hormônios tireoidianos, quando estes são deficientes ou não atuam adequadamente, bem como os fármacos que reduzem a função tireoidiana aumentada.

SÍNTESE, ARMAZENAMENTO E SECREÇÃO DOS HORMÔNIOS DA TIREOIDE

A tireoide secreta três hormônios: *tiroxina* (T_4), *tri-iodotiro-nina* (T_3) e *calcitonina*. O T_4 e o T_3 têm importância crítica para o crescimento e desenvolvimento normais e para controle do metabolismo energético. A calcitonina está envolvida no controle do cálcio plasmático [Ca^{2+}] e é utilizada para o tratamento de osteoporose e outras alterações metabólicas ósseas. É estudada no Capítulo 35. O termo *hormônio tireoidiano* será usado aqui apenas para indicar o T_4 e o T_3 .

A unidade funcional da tireoide é o *folículo* ou *ácino*. Cada folículo consiste em uma camada única de células epiteliais ao redor de uma cavidade, a luz do folículo, repleta de um coloide espesso que contém *tireoglobulina*. A tireoglobulina é uma glicoproteína grande, cuja molécula contém cerca de 115 resíduos de tirosina. É sintetizada, glicosilada e, em seguida, secretada na luz do folículo, onde ocorre a iodação dos resíduos de tirosina. Em torno dos folículos, há uma densa rede capilar, e o fluxo sanguíneo através da glândula é muito intenso em comparação com outros tecidos. As principais etapas de síntese, armazenamento e secreção do hormônio tireoidiano (Fig. 33.1) são as seguintes:

- captação do iodeto plasmático pelas células foliculares
- oxidação do iodeto e iodação dos resíduos de tirosina da tireoglobulina
- secreção do hormônio tireoidiano.

CAPTAÇÃO DO IODETO PLASMÁTICO PELAS CÉLULAS FOLICULARES

A captação do iodeto é um processo dependente de energia que ocorre contra um gradiente, normalmente cerca de 25:1. O iodeto é captado do sangue e transportado até a luz por dois transportadores: o cotransportador de Na^+/I^- (NIS, do inglês, *Na^+/I^- symporter*), localizado na superfície basolateral dos tireócitos (sendo a energia fornecida pela Na^+/K^+ -ATPase) e a *pendrina*¹ (PDS), um transportador de I^-/Cl^- das

membranas apicais (Nilsson, 2001; Yoshida *et al.*, 2004). A captação é muito rápida: o iodeto marcado (^{125}I) é encontrado na luz dentro de 40 segundos após a sua injeção intravenosa. Várias mutações foram descobertas nos genes do NIS e do PDS e contribuem para as doenças da tireoide em alguns pacientes.

OXIDAÇÃO DO IODETO E IODAÇÃO DOS RESÍDUOS DE TIROSINA

A oxidação do iodeto e sua incorporação à tireoglobulina (chamada de *organificação* do iodeto) é catalisada pela *tireoperoxidase*, uma enzima encontrada na superfície interna da célula na interface com o coloide. A reação requer a presença de peróxido de hidrogênio (H_2O_2) como agente oxidante. A iodação ocorre depois que a tirosina é incorporada à tireoglobulina. Esse processo é ilustrado na Figura 33.2.

Os resíduos de tirosina são iodados inicialmente na posição 3 do anel, originando a *moniodotirosina* (MIT) e, em seguida, em algumas moléculas, na posição 5, originando a *di-iodotirosina* (DIT). Ainda incorporadas à tireoglobulina, essas moléculas são unidas em pares: MIT com DIT, formando o T_3 , ou duas moléculas de DIT, formando o T_4 . Acredita-se que o mecanismo de união envolva um sistema de peroxidase semelhante àquele envolvido na iodação. Cerca de um quinto dos resíduos de tirosina da tireoglobulina é iodado dessa forma.

A tireoglobulina iodada na tireoide forma um grande estoque de hormônio tireoidiano dentro da glândula, com reciclagem (*turnover*) relativamente lenta. Isso contrasta com algumas outras secreções endócrinas (p. ex., os hormônios do córtex da suprarrenal), que não são estocadas, mas sintetizadas e liberadas conforme as necessidades.

SECREÇÃO DO HORMÔNIO TIREOIDIANO

A molécula de tireoglobulina é captada pela célula folicular por endocitose (Fig. 33.1). Em seguida, as vesículas endocíticas se fundem com os lisossomos, e enzimas proteolíticas atuam sobre a tireoglobulina, liberando T_4 e T_3 para serem secretados no plasma. O excesso de MIT e DIT, liberadas ao mesmo tempo, é captado pela célula, onde o iodeto é enzimaticamente removido e reutilizado.

REGULAÇÃO DA FUNÇÃO TIREOIDIANA

O *hormônio de liberação de tireotrofina* (TRH), liberado pelo hipotálamo em resposta a diversos estímulos, induz a liberação do *hormônio estimulante da tireoide* (TSH; tireotrofina) da hipófise anterior (Fig. 33.3), ação igual à do tripeptídeo sintético *protirelina* (piroglutamil-histidil-prolina amida), usado para fins diagnósticos. O TSH atua em receptores na membrana das células do folículo da tireoide através de mecanismo que envolve AMPc e fosfatidilinositol 3-quinase. Ele possui ação trófica sobre as células da tireoide e controla todos os aspectos da síntese de hormônio tireoidiano, incluindo:

¹Chamada assim por estar envolvida na fisiopatologia da síndrome de Pendred, cujo nome é derivado do médico inglês que descreveu pela primeira vez esta forma de bócio familiar.

Fig. 33.1 Diagrama da síntese e secreção dos hormônios tireoidianos com os locais de ação de fármacos usados no tratamento das alterações da tireoide.

O iodo da corrente sanguínea é captado por transportadores NIS e pendrina (PDS) que o levam através da célula folicular para o interior da luz, rica em coloide, onde é incorporado à tireoglobulina sob influência da enzima tireoperoxidase (consulte o texto para detalhes). Os hormônios são produzidos pelo processamento da tireoglobulina endocitada e exportados para o sangue. DIT, di-iodotirosina; L, lisossomo; MIT, moniodotirosina; P, pseudópode; T, tirosina; T₃, tri-iodotironina; T₄, tiroxina; TG, tireoglobulina; TSH, hormônio estimulante da tireoide (tireotrofina).

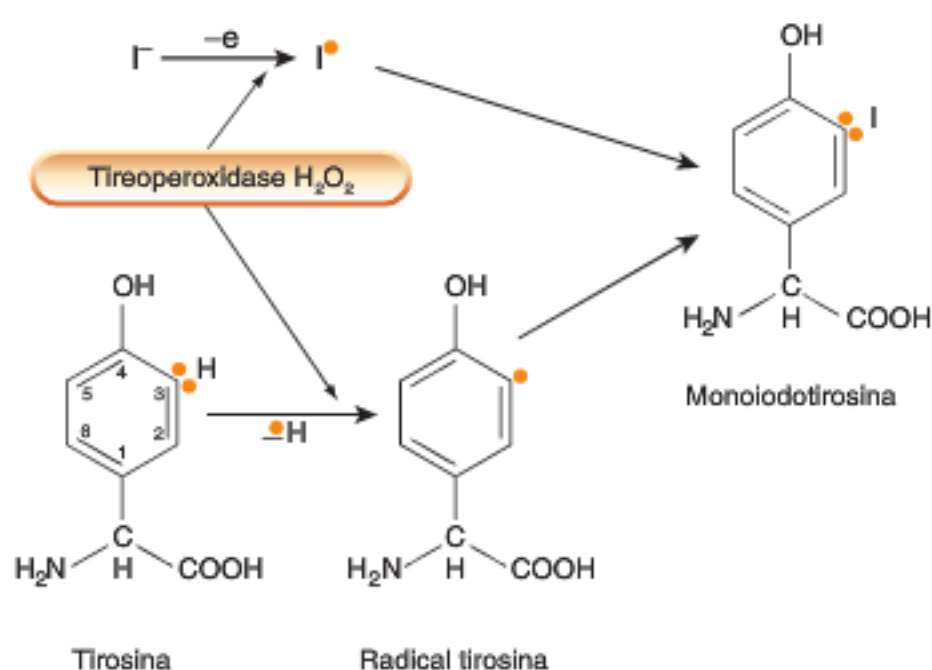
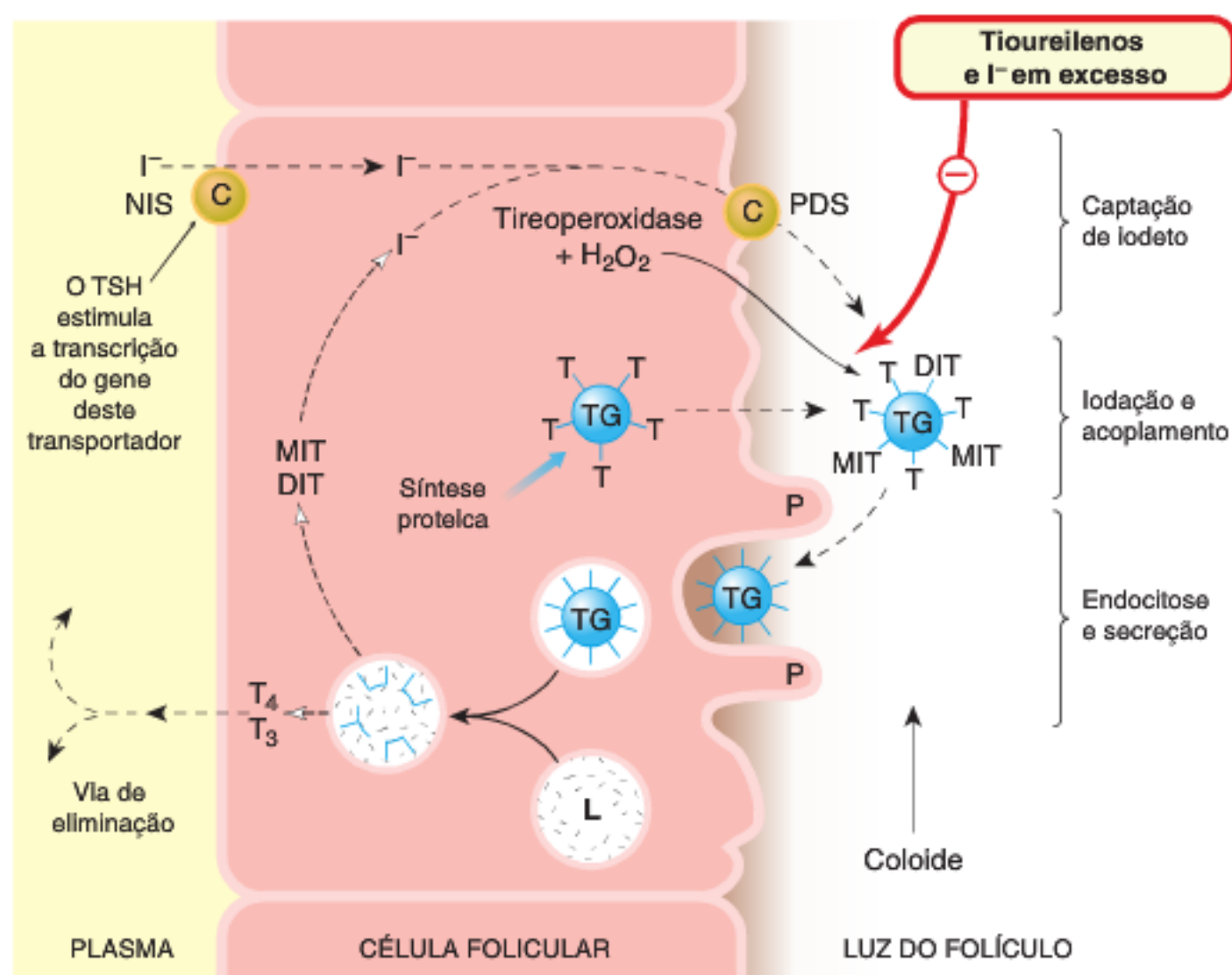


Fig. 33.2 Iodação dos resíduos de tirosila pelo complexo tireoperoxidase-H₂O₂. Este processo provavelmente envolve dois sítios da enzima, um que remove um elétron do iodo para gerar o radical livre I•; outro que remove um elétron da tirosina para gerar o radical tirosila (mostrado pelo ponto laranja). A moniodotirosina resulta da adição dos dois radicais.

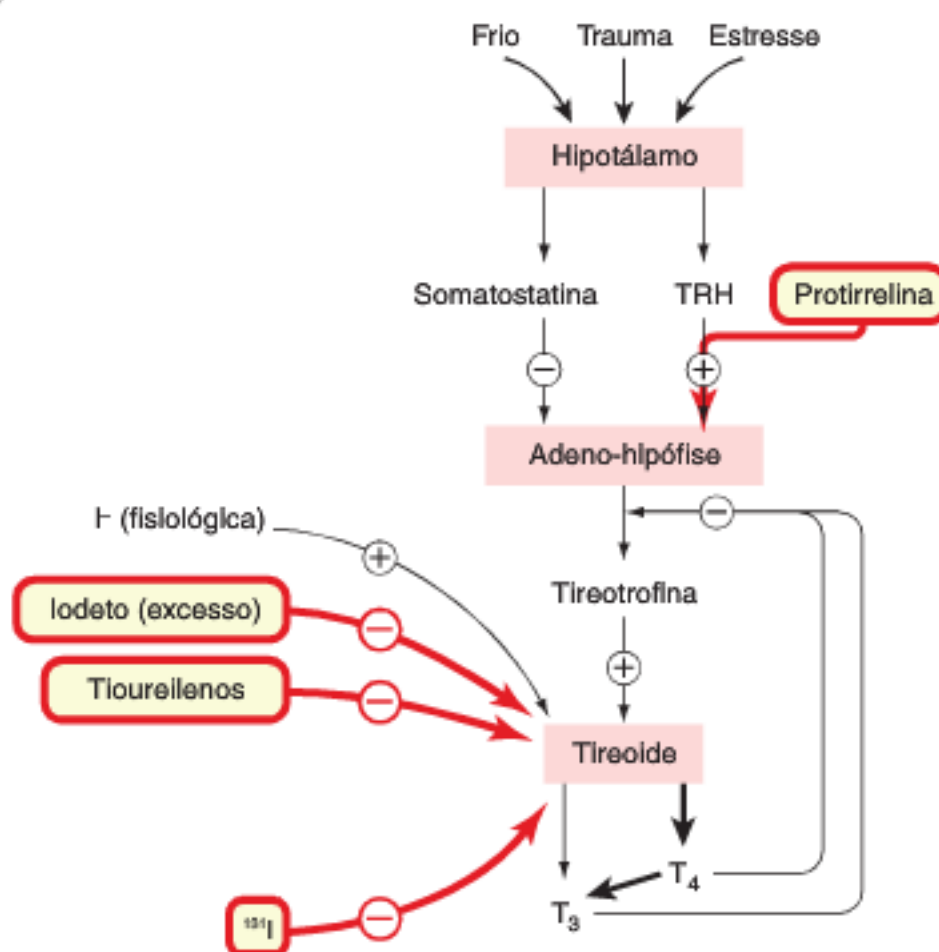


Fig. 33.3 Regulação da secreção dos hormônios tireoidianos. O iodo (I⁻) é essencial para a síntese de hormônios da tireoide, mas o excesso de iodo endógeno ou exógeno (30 vezes a necessidade diária) inibe a produção aumentada de hormônios tireoidianos, que ocorre na tireotoxicose. A protirelina e o hormônio de liberação de tireotrofina (TRH) recombinante são usados em alguns casos para estimular o sistema, para fins diagnósticos, assim como a administração de ¹³¹I (veja detalhes no texto). T₃, tri-iodotironina; T₄, tiroxina.

- *captação de iodeto* pelas células do folículo, através do estímulo da transcrição dos genes do transportador de iodeto; este é o principal mecanismo pelo qual ele regula a função tireoidiana
- *síntese e secreção de tireoglobulina*
- *geração de H_2O_2* e adição de iodo à tirosina
- *endocitose e proteólise* da tireoglobulina
- *verdadeira secreção* de T_3 e T_4
- *fluxo sanguíneo* pela tireoide.

A produção de TSH também é regulada por efeito de retroalimentação (*feedback*) negativa dos hormônios tireoidianos na hipófise anterior, sendo o T_3 mais ativo que o T_4 nesse aspecto. O peptídeo **somatostatina** também reduz a liberação basal de TSH. Dessa forma, o controle da secreção de TSH depende do equilíbrio entre as ações do T_3/T_4 e do TRH (e, provavelmente, também da somatostatina) na hipófise, embora mesmo concentrações elevadas de hormônio tireoidiano não inibam totalmente a secreção de TSH.

Outro fator importante que influencia a função tireoidiana é a concentração plasmática de iodeto. Cerca de 100 nmol de T_4 são sintetizados diariamente, sendo necessária a captação pela glândula de aproximadamente 500 nmol de iodeto a cada dia (equivalente a cerca de 70 μg de iodo). A ingestão *reduzida* de iodo, com concentração plasmática de iodeto *reduzida*, resulta em diminuição da produção de hormônio e aumento da secreção de TSH. A concentração plasmática *elevada* de iodeto tem o efeito oposto, embora isso possa ser modificado por outros fatores (ver adiante). O mecanismo geral de retroalimentação responde lentamente a alterações na concentração de iodeto, no decorrer de dias ou semanas, pois existe grande reserva para a ligação e captação de iodeto na tireoide. O tamanho e a vascularização da tireoide são reduzidos por aumento na concentração plasmática de iodeto e isso é explorado terapeuticamente no preparo de pacientes com hipertireoidismo para a cirurgia da tireoide (ver a seguir). Dietas deficientes em iodo acabam levando à secreção compensatória excessiva, contínua, de TSH, e, finalmente, ao aumento da vascularização e hipertrofia (às vezes macroscópica) da glândula.²

AÇÕES DOS HORMÔNIOS TIREOIDIANOS

As ações fisiológicas dos hormônios tireoidianos são classificadas em duas categorias: as que afetam o metabolismo e as que afetam o crescimento e o desenvolvimento.

EFEITOS SOBRE O METABOLISMO

Os hormônios tireoidianos produzem aumento geral do metabolismo de carboidratos, gorduras e proteínas e regulam esses processos na maioria dos tecidos, sendo que o T_3 é três a cinco vezes mais ativo que o T_4 nesse aspecto (Fig. 33.4). Embora os hormônios tireoidianos controlem diretamente a atividade de algumas das enzimas do metabolismo de carboidratos, a maioria dos efeitos ocorre em conjunto com outros hormônios, como insulina, glucagon, glicocorticoides e catecolaminas. Ocorre aumento no consumo de oxigênio e na produção de calor, que se manifesta como aumento da taxa metabólica basal. Isso reflete a ação desses hormônios em tecidos como coração, rim, fígado e músculo, mas não em outros, como gônadas, cérebro ou baço. A ação termogênica é importante como parte da resposta a ambientes frios. A administração de hormônio tireoidiano resulta

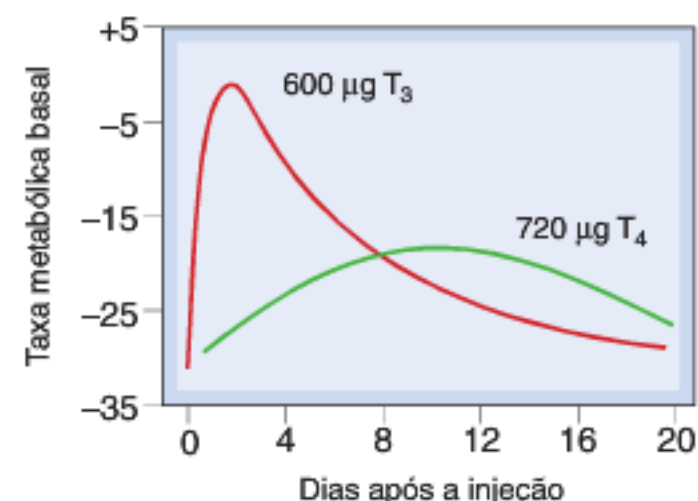


Fig. 33.4 Efeito de doses equimolares de tri-iodotironina (T_3) e tiroxina (T_4) sobre a taxa metabólica basal (TMB) em paciente com hipotireoidismo. Observe que essa figura pretende ilustrar apenas as diferenças gerais do efeito; a tiroxina não é administrada clinicamente em dose única em *bolus* como mostrado aqui, mas sim, em doses regulares diárias, de modo que o efeito seja somado até atingir um platô. As diferenças aparentes na potência, na verdade, representam diferenças na cinética, evidenciando o papel de pró-hormônio do T_4 . (De Blackburn C M et al. 1954 J Clin Invest 33: 819.)

no aumento da frequência e débito cardíacos e em maior tendência a arritmias do tipo fibrilação atrial.

EFEITOS SOBRE O CRESCIMENTO E DESENVOLVIMENTO

Os hormônios da tireoide têm efeito crítico no crescimento, em parte por ação direta nas células, e também indiretamente, por influenciar a produção de *hormônio do crescimento* e potencializar seus efeitos nos tecidos-alvo. Eles são importantes para a resposta normal ao paratormônio e à calcitonina e para o desenvolvimento do esqueleto; eles também são essenciais ao crescimento e à maturação normais do sistema nervoso central.

MECANISMO DE AÇÃO

Embora haja evidências de ações não genômicas (Bassett *et al.*, 2003; Lazar, 2003), esses hormônios atuam através de receptores nucleares específicos (Cap. 3 e Fig. 3.17). Dois genes distintos, $TR\alpha$ e $TR\beta$, codificam várias isoformas de receptores com funções diferentes. O T_4 pode ser considerado pró-hormônio, pois, quando entra na célula, é convertido em T_3 , que, em seguida, liga-se a um membro da família TR com grande afinidade. É provável que essa interação ocorra no núcleo, onde as isoformas de TR atuam, geralmente, como repressores constitutivos de genes-alvo. Quando o T_3 se liga, os receptores alteram sua conformação, o complexo correceptor é liberado, e um complexo coativador é recrutado, ativando a transcrição, e resultando na geração de RNAm e síntese proteica.

TRANSPORTE E METABOLISMO DOS HORMÔNIOS TIREOIDIANOS

Ambos os hormônios tireoidianos são transportados na corrente sanguínea ligados principalmente à *globulina de ligação da tiroxina* (TBG, do inglês, *thyroxine-binding globulin*). As concentrações plasmáticas desses hormônios podem ser medidas por radioimunoensaio e ficam em torno de aproximadamente 1×10^{-7} mol/l (T_4) e 2×10^{-9} mol/l, no caso do T_3 . Ambos são finalmente metabolizados nos tecidos-alvo, por desiodação, desaminação, descarboxilação e conjugação com os ácidos glicurônico e sulfúrico. O fígado é o principal

²“Pescoço de *derbyshire*” foi o nome atribuído a essa condição em uma região do Reino Unido, onde as fontes alimentares de iodo eram escassas.

local de metabolismo, e as formas livres e conjugadas são eliminadas em parte na bile e em parte na urina. A depuração metabólica do T_3 é 20 vezes mais rápida que a do T_4 (meia-vida plasmática de cerca de 6 dias). A longa meia-vida do T_4 é consequência de sua forte ligação à TBG. As anomalias no metabolismo desses hormônios podem ocorrer naturalmente ou ser induzidas por fármacos ou metais pesados, e isso pode originar várias condições clínicas (incomuns), como a “síndrome do T_3 baixo”.

ANOMALIAS DA FUNÇÃO TIREOIDIANA

As alterações da tireoide estão entre os distúrbios endócrinos mais comuns, sendo que a doença tireoidiana subclínica é particularmente comum na meia-idade e na idade avançada. São acompanhadas de vários sintomas extratireoidianos, particularmente no coração e na pele. Uma (rara) causa de disfunção da tireoide é o câncer. Várias outras alterações da tireoide apresentam base autoimune, e assim como outras doenças autoimunes, são mais comuns em mulheres do que em homens. O motivo definitivo para esse fenômeno ainda não está claro, mas pode estar relacionada com polimorfismos no gene do PDS, do fator de necrose tumoral (TNF)- α ou em outros genes. Independentemente da causa, a disfunção tireoidiana geralmente está associada ao aumento da glândula, conhecido como *bócio*.

HIPERTIREOIDISMO (TIREOTOXICOSE)

Na *tireotoxicose*, há atividade excessiva dos hormônios tireoidianos, o que resulta em taxa metabólica elevada, aumento da temperatura da pele e da sudorese e grande sensibilidade ao calor. Sintomas como nervosismo, tremor, taquicardia e aumento do apetite vêm associados à perda de peso. Há vários tipos de hipertireoidismo, mas apenas dois são frequentes: *bócio tóxico difuso* (também chamado de *doença de Graves*³ ou *bócio exoftálmico*) e *bócio tóxico nodular*.

O bócio tóxico difuso é uma doença autoimune órgão-específica causada por autoanticorpos ao receptor de TSH, que, na verdade, o estimula, aumentando a secreção de tiroxina. Também pode haver mutações ativas na constituição do receptor de TRH. Como indica o nome da doença, os pacientes com bócio exoftálmico apresentam proptose do globo ocular. A patogênese desse sinal ainda não é totalmente compreendida, mas imagina-se que ele seja causado pela presença de proteínas semelhantes ao receptor de TSH nos tecidos da órbita. Também ocorre sensibilidade aumentada a catecolaminas. O bócio tóxico nodular é causado por neoplasia benigna ou adenoma, e pode desenvolver-se em pacientes com bócio simples de longa duração (ver adiante). Essa condição, em geral, não apresenta exoftalmia concomitante. O fármaco antiarrítmico **amiodarona** (Cap. 21) é rico em iodo e pode causar tanto hipertireoidismo quanto hipotireoidismo. Alguns outros fármacos que contêm iodo, como o **ácido iopanoico** e seus congêneres, usados como meios de contraste para a visualização da vesícula biliar, também podem interferir no funcionamento da tireoide.

BÓCIO SIMPLES, NÃO TÓXICO

O consumo prolongado de dieta deficiente em iodo leva ao aumento do TRH plasmático e, por fim, ao aumento no tamanho da glândula. Essa condição é conhecida como

bócio simples ou não tóxico. Outra causa é a ingestão de *alimentos causadores de bócio* (p. ex., raiz da mandioca). Em geral, a tireoide aumentada consegue produzir quantidades normais de hormônio tireoidiano, embora, na deficiência grave de iodo, possa haver hipotireoidismo.

HIPOTIREOIDISMO

A atividade reduzida da tireoide resulta em hipotireoidismo e, nos casos graves, em *mixedema*. Essa doença também tem origem imunológica, e as manifestações incluem taxa metabólica baixa, fala arrastada, voz rouca e profunda, letargia, bradicardia, sensibilidade ao frio e comprometimento mental. Os pacientes também desenvolvem espessamento característico da pele (causado pela deposição subcutânea de glicosaminoglicanos), o que originou o termo *mixedema*. A *tireoidite de Hashimoto*, uma doença autoimune crônica na qual ocorre reação imune contra a tireoglobulina ou algum outro componente do tecido da tireoide, pode levar ao hipotireoidismo e ao *mixedema*. Os fatores genéticos desempenham papel importante. O tratamento dos tumores da tireoide com **iodo radiativo** (ver adiante) é outra causa de hipotireoidismo.

A deficiência da função tireoidiana durante o desenvolvimento, que é a alteração endócrina mais prevalente no recém nascido (um em 3.000-4.000 nascimentos) causa *hipotireoidismo congênito*,⁴ caracterizado pelo acentuado retardo do crescimento e deficiência mental. A *síndrome de Pendred*, alteração autossômica recessiva causada por mutações no gene do transportador PDS, pode causar bócio, além de surdez e outros sintomas (Hadj Kacem *et al.*, 2003).

A tireoide



- Os hormônios da tireoide, tri-iodotironina (T_3) e tiroxina (T_4), são sintetizados por iodação dos resíduos de tirosina da tireoglobulina no interior da luz dos folículos da tireoide.
- A síntese e a secreção hormonal são reguladas pelo hormônio estimulante da tireoide (tireotrofina) e influenciadas pelo iodeto plasmático.
- Existe grande reserva de T_4 no corpo; esse hormônio apresenta baixa reciclagem (*turnover*) e se encontra principalmente na circulação.
- Há pequena reserva de T_3 no corpo; esse hormônio tem uma reciclagem (*turnover*) rápida e se encontra principalmente no meio intracelular.
- No interior das células, o T_4 é convertido em T_3 , que interage com um receptor nuclear para regular a transcrição gênica.
- Ações do T_3 e do T_4 :
 - estímulo do metabolismo, elevando o consumo de oxigênio e a taxa metabólica
 - regulação do crescimento e desenvolvimento.
- As anormalidades da função tireoidiana incluem:
 - hipertireoidismo (tireotoxicose); bócio tóxico difuso ou bócio tóxico nodular
 - hipotireoidismo; em adultos, causa o *mixedema*; em crianças, o *cretinismo*
 - bócio simples não tóxico, causado pela deficiência de iodo na dieta, geralmente com função tireoidiana normal.

³Depois que um médico em Dublin associou “palpitações violentas e prolongadas em mulheres” ao aumento da tireoide. Anteriormente, as reclamações de mulheres jovens de palpitações e “nó” na garganta eram atribuídas à histeria.

⁴O termo antigo para essa condição, *cretinismo*, não é mais usado.

FÁRMACOS USADOS EM DOENÇAS DA TIREOIDE

HIPERTIREOIDISMO

O hipertireoidismo pode ser tratado farmacológica ou cirurgicamente. Em geral, a cirurgia é usada apenas quando há problemas mecânicos decorrentes da compressão da traqueia, e é comum a remoção de apenas parte do órgão. Embora o quadro de hipertireoidismo possa ser controlado com agentes antitireoidianos, esses fármacos não alteram os mecanismos autoimunes ou melhoram a exoftalmia associada à doença de Graves.

iodo radiativo

O iodo radiativo é o tratamento de primeira linha do hipertireoidismo (particularmente nos Estados Unidos). O isótopo usado é o ^{131}I (geralmente na forma de sal de sódio), em geral na dose de 5-15 milicuries. Quando administrado por via oral, é captado e processado pela tireoide da mesma maneira que a forma estável de iodeto, sendo, por fim, incorporado à tireoglobulina. O isótopo emite tanto radiação β quanto γ . As emissões γ passam através do tecido sem causar danos, já as partículas β têm alcance muito curto; elas são absorvidas pelo tecido e exercem poderosa ação citotóxica, restrita às células dos folículos da tireoide, resultando em destruição significativa do tecido. O ^{131}I tem meia-vida de 8 dias; assim, em 2 meses sua radioatividade terá efetivamente desaparecido. É administrado em dose única, mas o início do efeito citotóxico sobre a glândula ocorre em 1-2 meses e ainda leva mais 2 meses para atingir o efeito máximo.

Depois do tratamento com iodo radiativo, ocorrerá hipotireoidismo, particularmente em pacientes com doença de Graves, mas esse distúrbio é facilmente controlado pela terapia de reposição com T_4 . O iodo radiativo não deve ser usado em crianças nem em gestantes; nestas últimas, em razão do risco de danos ao feto. Teoricamente, existe aumento do risco de câncer na tireoide, mas isso não foi observado após o tratamento terapêutico.

A captação de ^{131}I e outros isótopos do iodo também é utilizada para diagnóstico, no teste da função da tireoide. Uma dose de rastreamento do isótopo é administrada por via oral ou intravenosa, e a quantidade acumulada pela tireoide é medida por um cintilógrafo γ posicionado sobre a glândula. Outro uso desse fármaco é no tratamento do câncer da tireoide.

TIoureilenos

O grupo de fármacos tioureilenos compreende o **carbimazol**, o **metimazol** e a **propiltiouracila**. Quimicamente, eles se relacionam com a tioureia, e o grupo tiocarbamida (S-C-N) é essencial para a atividade antitireoidiana.

Mecanismo de ação

Os tioureilenos reduzem a liberação de hormônios tireoidianos e causam redução gradual dos sinais e sintomas da tireotoxicose, sendo que a taxa metabólica basal e a frequência cardíaca retornam ao normal em período de 3-4 semanas. Seu mecanismo de ação não é completamente compreendido, mas há evidências de que eles inibem a iodação dos resíduos de tirosil na tireoglobulina (Figs. 33.1 e 33.2). Imagina-se que eles paralisem as reações de oxidação catalisadas pela tireoperoxidase por atuarem como substratos para o suposto complexo peroxidase-iodo, inibindo competitivamente a interação com a tirosina. A propiltiouracila tem o efeito adicional de reduzir a desiodação do T_4 em T_3 nos tecidos periféricos.

Aspectos farmacocinéticos

Os tioureilenos são administrados por via oral. O carbimazol é rapidamente convertido em metimazol, que é seu metabólito ativo, e se distribui pela água corporal, possuindo meia-vida plasmática de 6-15 horas. Uma dose média de carbimazol produz mais de 90% de inibição da incorporação de iodo à tireoide em 12 horas. Entretanto, a resposta clínica a esses e a outros fármacos antitireoidianos pode levar várias semanas (Fig. 33.5). Isso não ocorre apenas porque o T_4 tem meia-vida longa, mas também porque a tireoide pode ter grandes estoques do hormônio, que devem ser esgotados antes que a ação do fármaco possa manifestar-se totalmente. A propiltiouracila age, supostamente, um pouco mais rapidamente devido ao seu efeito adicional de inibidor da conversão periférica de T_4 em T_3 .

Tanto o metimazol quanto a propiltiouracila atravessam a placenta e também são detectados no leite, mas esse efeito é menos pronunciado com a propiltiouracila, porque esse fármaco se liga mais fortemente às proteínas plasmáticas. Após a degradação, os metabólitos são eliminados na urina, sendo a propiltiouracila excretado mais rapidamente que o metimazol. Os tioureilenos podem acumular-se na tireoide.

Efeitos adversos

Os principais efeitos adversos dos fármacos tioureilenos são a neutropenia e a agranulocitose (Cap. 24). Esse efeito é relativamente raro, com incidência de 0,1%-1,2%, e é reversível com a suspensão do tratamento. Os pacientes devem ser instruídos para avisar imediatamente caso apresentem algum sintoma (principalmente dor de garganta) e devem fazer hemogramas periódicos. Erupções cutâneas (rashes) são mais comuns (2%-25%), e outros sintomas também podem ocorrer com a utilização dos tioureilenos, como cefaleia, náusea, icterícia e dor articular.

iodo/iodeto

O iodo é convertido, *in vivo*, em iodeto (I^-), que inibe temporariamente a liberação de hormônios tireoidianos. Quando doses elevadas de iodo são administradas a pacientes com tireotoxicose, os sintomas desaparecem em 1-2 dias. Ocorre

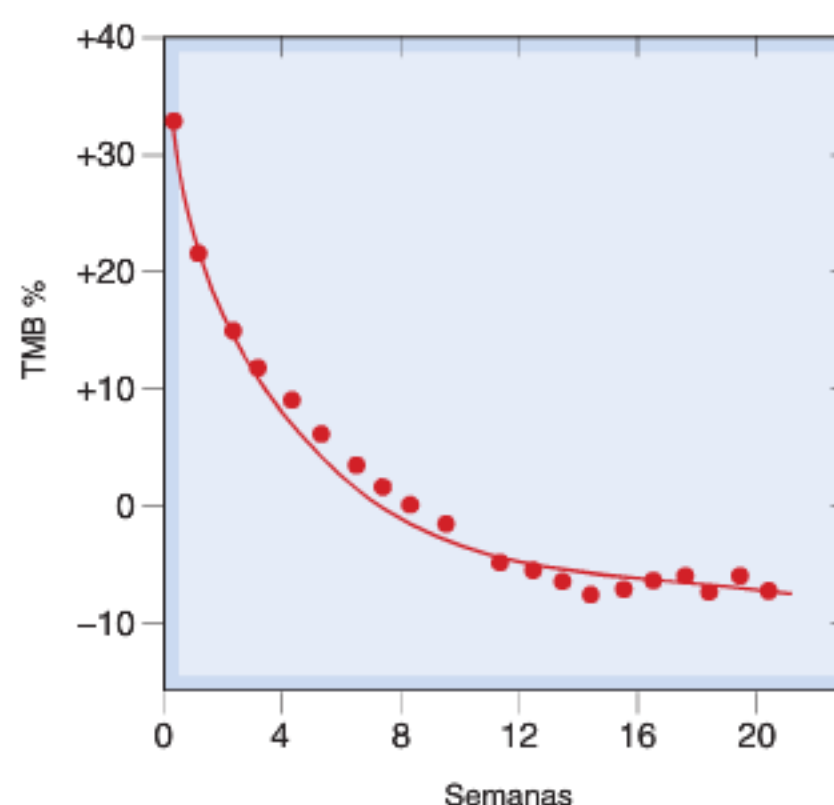


Fig. 33.5 Tempo de queda da taxa metabólica basal (TMB) durante o tratamento com fármaco antitireoidiano, o carbimazol. A curva é exponencial, correspondendo à redução diária na TMB de 3,4%. (De Furth E O et al. 1963 J Clin Endocrinol Metab 23:1130.)

inibição da secreção dos hormônios tireoidianos e, por período de 10-14 dias, intensa redução da vascularização da glândula, que fica menor e com consistência mais firme. Em geral, o iodo é administrado por via oral em solução com iodeto de potássio ("iodo de Lugol"). Com administração contínua, seu efeito alcança seu máximo em 10-15 dias e, em seguida, diminui. O mecanismo de ação não está totalmente esclarecido; pode inibir a iodação da tireoglobulina, possivelmente por reduzir a geração de H_2O_2 , necessária para o processo.

As principais indicações do iodo/iodeto são para o preparo de pacientes com hipertireoidismo para a ressecção cirúrgica da glândula e como parte do tratamento da crise tireotóxica grave (*tormenta tireoidiana*). Podem ocorrer reações alérgicas; estas incluem angioedema, erupções cutâneas e febre medicamentosa. Lacrimejamento, conjuntivite, dor nas glândulas salivares e sintomas de resfriado são efeitos adversos que estão relacionados com a dose e estão ligados à concentração de iodeto pelos mecanismos de transporte nas lágrimas e saliva.

OUTROS FÁRMACOS UTILIZADOS

Os antagonistas de receptor β -adrenérgico, por exemplo o **propranolol** (Cap. 14), não são propriamente agentes anti-tireoidianos, mas são úteis na redução de vários dos sinais e sintomas do hipertireoidismo — taquicardia, arritmias, tremor e agitação. São usados no preparo de pacientes com tireotoxicose para a cirurgia, bem como na maioria dos pacientes com hipertireoidismo durante o período inicial de tratamento, enquanto os tioureílenos e o iodo radiativo atuam ou são empregados como parte do tratamento da crise aguda de hipertireoidismo. Os colírios que contêm **guanetidina**, um bloqueador noradrenérgico (Cap. 14), são usados para melhorar a exoftalmia do hipertireoidismo (que não é reduzida pelos fármacos antitireoidianos); ela atua no relaxamento do músculo liso inervado pelo simpático e que faz a retração da pálpebra. Os glicocorticoides (p. ex., **prednisolona** ou **hidrocortisona**) ou a descompressão cirúrgica podem ser necessários para reduzir a exoftalmia severa na doença de Graves. Alguns outros fármacos (p. ex., agentes colicistográficos ou anti-epiléticos), assim como "interruptores endócrinos",⁵ podem interferir na produção normal de hormônios tireoidianos.

HIPOTIREOIDISMO

Não existem fármacos que aumentem, especificamente, a síntese ou liberação dos hormônios tireoidianos. O único tratamento efetivo para o hipotireoidismo, a menos que a alteração seja causada pela deficiência de iodo (tratada com iodeto; ver anteriormente), é administrar os hormônios tireoidianos em si, como terapia de reposição. A **tiroxina** (nome oficial: **levotiroxina**) e a **tri-iodotironina** (nome oficial: **liotironina**) estão disponíveis e são compostos sintéticos, idênticos aos hormônios naturais, administrados por via oral. A tiroxina, como sal de sódio, em doses de 50-100 μg /dia, é o fármaco de escolha. A ação da liotironina tem início mais rápido, mas duração menor. Esse fármaco é reservado, geralmente, para emergências como o coma mixedematoso, condição rara em que suas propriedades são vantajosas.

Em casos de superdosagem podem ocorrer efeitos adversos, que incluem, além dos sinais e sintomas de hipertireoi-

dismo, o risco de ocorrência de *angina pectoris*, arritmias cardíacas ou até insuficiência cardíaca. Os efeitos das superdosagens menos intensas são mais insidiosos; o paciente sente-se bem, mas ocorre aumento da reabsorção óssea, levando à osteoporose (Cap. 35).

A utilização de fármacos que atuam na tireoide encontra-se resumida no quadro correspondente.

Fármacos usados em doenças da tireoide



Fármacos usados no hipertireoidismo

- O **iodo radiativo**, administrado por via oral, é captado seletivamente pela tireoide e causa dano às células; emite radiação β de curto alcance, que afeta apenas as células foliculares da tireoide. Posteriormente, ocorre hipotireoidismo.
- Os **tioureílenos** (p. ex., **carbimazol**, **propiltiouracila**) reduzem a síntese de hormônios tireoidianos; o mecanismo é através da inibição da tireoperoxidase, reduzindo a iodação da tireoglobulina. Eles são administrados por via oral.
- O **iodo**, administrado por via oral em doses elevadas, reduz transitoriamente a secreção de hormônios da tireoide e diminui a vascularização da glândula.

Fármacos usados no hipotireoidismo

- A **levotiroxina** tem todas as ações da tiroxina endógena; é administrada por via oral.
- A **liotironina** tem todas as ações da tri-iodotironina; é administrada por via intravenosa.

Usos clínicos de fármacos que atuam na tireoide



Iodo radiativo

- Hipertireoidismo (doença de Graves, bócio tóxico multinodular).
- Recidiva de hipertireoidismo após falha do tratamento clínico ou cirúrgico.

Carbimazol ou propiltiouracila

- Hipertireoidismo (bócio tóxico difuso); é necessário pelo menos 1 ano de tratamento.
- Preparo para cirurgia no caso de bócio tóxico.
- Parte do tratamento da *tormenta tireoidiana* (hipertireoidismo muito grave); a **propiltiouracila** é a melhor opção. Os antagonistas β -adrenérgicos (p. ex., **propranolol**) também são usados.

Hormônios tireoidianos e iodo

- A **tiroxina** (T_4) é a terapia de reposição padrão para o hipotireoidismo.
- A **levotiroxina** (T_3) é o tratamento de escolha para o coma mixedematoso.
- O iodo em solução aquosa de iodeto de potássio ("**iodo de Lugol**") é usado no curto prazo para controlar a tireotoxicose no *pré-operatório*. Reduz a vascularização da glândula.

⁵Esses são compostos produzidos pelo homem, como herbicidas ou pesticidas (p. ex., bifenis policlorados), que se espalham pelo ambiente e são ingeridos em alimentos. O sistema endócrino é particularmente sensível a eles, principalmente durante o desenvolvimento.

REFERÊNCIAS E LEITURA ADICIONAL

- Bassett, J.H.D., Harvey, C.B., Williams, G.R., 2003. Mechanisms of thyroid hormone receptor-specific nuclear and extra nuclear actions. *Mol. Cell Endocrinol.* 213, 1–11. *(Uma excelente e abrangente revisão que trata das ações dos hormônios da tireoide por meio dos receptores nucleares, bem como de outras ações por meio dos receptores acoplados à proteína G e de outras vias)*
- Braga, M., Cooper, D.S., 2001. Clinical review 129. Oral cholecystographic agents and the thyroid. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86, 1853–1860. *(Discute o efeito dos agentes utilizados nos diagnósticos por imagens sobre a função da tireoide)*
- Hadj Kacem, H., Rebai, A., Kaffel, N., et al., 2003. PDS is a new susceptibility gene to autoimmune thyroid diseases: association and linkage study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88, 2274–2280. *(Artigo interessante sobre a proteína transportadora da síndrome de Pendred e sua contribuição para a suscetibilidade à doença)*
- Kahaly, G.J., Dillmann, W.H., 2005. Thyroid hormone action in the heart. *Endocr. Rev.* 26, 704–728. *(Uma revisão muito interessante sobre as ações cardíacas dos hormônios da tireoide; muitos detalhes históricos)*
- Kelly, G.S., 2000. Peripheral metabolism of thyroid hormones: a review. *Altern. Med. Rev.* 5, 306–333. *(Essa revisão enfoca o papel do metabolismo periférico na ação dos hormônios da tireoide)*
- Lazar, M.A., 2003. Thyroid hormone action: a binding contract. *J. Clin. Invest.* 112, 497–499. *(Artigo curto e acessível que trata dos principais efeitos mediados por receptores nucleares dos hormônios da tireoide, bem como de alguns outros potenciais mecanismos de ação)*
- Lazarus, J.H., 1997. Hyperthyroidism. *Lancet* 349, 339–343. *(Um “seminário” que trata da etiologia, das características clínicas, da fisiopatologia, do diagnóstico e do tratamento)*
- Lindsay, R.S., 1997. Hypothyroidism. *Lancet* 349, 413–417. *(Um “seminário” que destaca o tratamento do hipotireoidismo)*
- Mastorakos, G., Karoutsou, E.I., Mizamtsidi, M., Creatsas, G., 2007. The menace of endocrine disruptors on thyroid hormone physiology and their impact on intrauterine development. *Endocrine.* 3, 219–237. *(Uma revisão das rupturas endócrinas e seus efeitos sobre a tireoide. Não uma unanimidade, mas um tópico interessante)*
- Nilsson, M., 2001. Iodide handling by the thyroid epithelial cell. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 109, 13–17. *(Revisão útil e de fácil leitura do metabolismo do iodeto pela glândula tireoide)*
- Paschke, R., Ludgate, M., 1997. The thyrotropin receptor and its diseases. *N. Engl. J. Med.* 337, 1675–1679. *(Revisão dos aspectos da biologia do TSH e das doenças a ele associadas)*
- Roberts, C.G., Ladenson, P.W., 2004. Hypothyroidism. *Lancet* 363, 793–803. *(Revisão fidedigna e acessível que trata dessa patologia da tireoide)*
- Schmutzler, C., Kohrle, J., 1998. Implications of the molecular characterization of the sodium-iodide symporter (NIS). *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 106, S1–S10. *(Discute as implicações diagnósticas e terapêuticas das informações agora disponíveis resultantes da clonagem do cotransportador de NIS)*
- Surks, M.I., Ortiz, E., Daniels, G.H., et al., 2004. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 291, 228–238. *(Discute e revisa os detalhes do tratamento da doença subclínica da tireoide; basicamente de interesse para os estudantes de medicina)*
- Yen, P.M., 2001. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol. Rev.* 81, 1097–1142. *(Revisão abrangente da interação hormônio da tireoide-receptor e dos efeitos do hormônio da tireoide sobre os tecidos-alvo)*
- Yoshida, A., Hisatome, I., Taniguchi, S., et al., 2004. Mechanism of iodide/chloride exchange by pendrin. *Endocrinology* 145, 4301–4308. *(Uma pesquisa original que adota abordagem eletrofisiológica para entender o transportador da PDS e sua relação com a síndrome de Pendred)*
- Zhang, J., Lazar, M., 2000. The mechanism of action of thyroid hormones. *Annu. Rev. Physiol.* 62, 439–466. *(Revisão detalhada dos aspectos moleculares da interação hormônio da tireoide-receptor)*

O sistema reprodutor

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Neste capítulo, descreveremos o controle endócrino dos sistemas reprodutores feminino e masculino, como base para o entendimento das ações dos fármacos na reposição dos hormônios sexuais, contracepção, tratamento para infertilidade, administração no parto e tratamento da disfunção erétil.

INTRODUÇÃO

Os fármacos que afetam a reprodução (por prevenir a concepção e, mais recentemente, para tratar a infertilidade) transformaram a sociedade nos últimos 50 anos. Neste capítulo, abordaremos de forma breve os pontos mais salientes sobre a endocrinologia reprodutiva, como base para o entendimento de diferentes fármacos importantes que funcionam nos sistemas reprodutivos masculino e feminino. Esses fármacos são usados para contracepção, para tratamento de infertilidade, para reposição de hormônios sexuais e na prática da obstetrícia, para influenciar o parto. O princípio da retroalimentação (*feedback*) negativa é descrito, e é fundamental para o entendimento de como os hormônios interagem para controlar a reprodução¹ — muitos fármacos, incluindo agentes usados para prevenir ou assistir a concepção, trabalham influenciando os mecanismos de retroalimentação negativa. Este capítulo é concluído com uma seção sobre disfunção erétil.

CONTROLE ENDÓCRINO DA REPRODUÇÃO

O controle hormonal dos sistemas reprodutores no homem e na mulher envolve esteroides sexuais das gônadas, peptídeos hipotalâmicos e gonadotrofinas glicoproteicas da adeno-hipófise.

CONTROLE NEURO-HORMONAL DO SISTEMA REPRODUTOR FEMININO

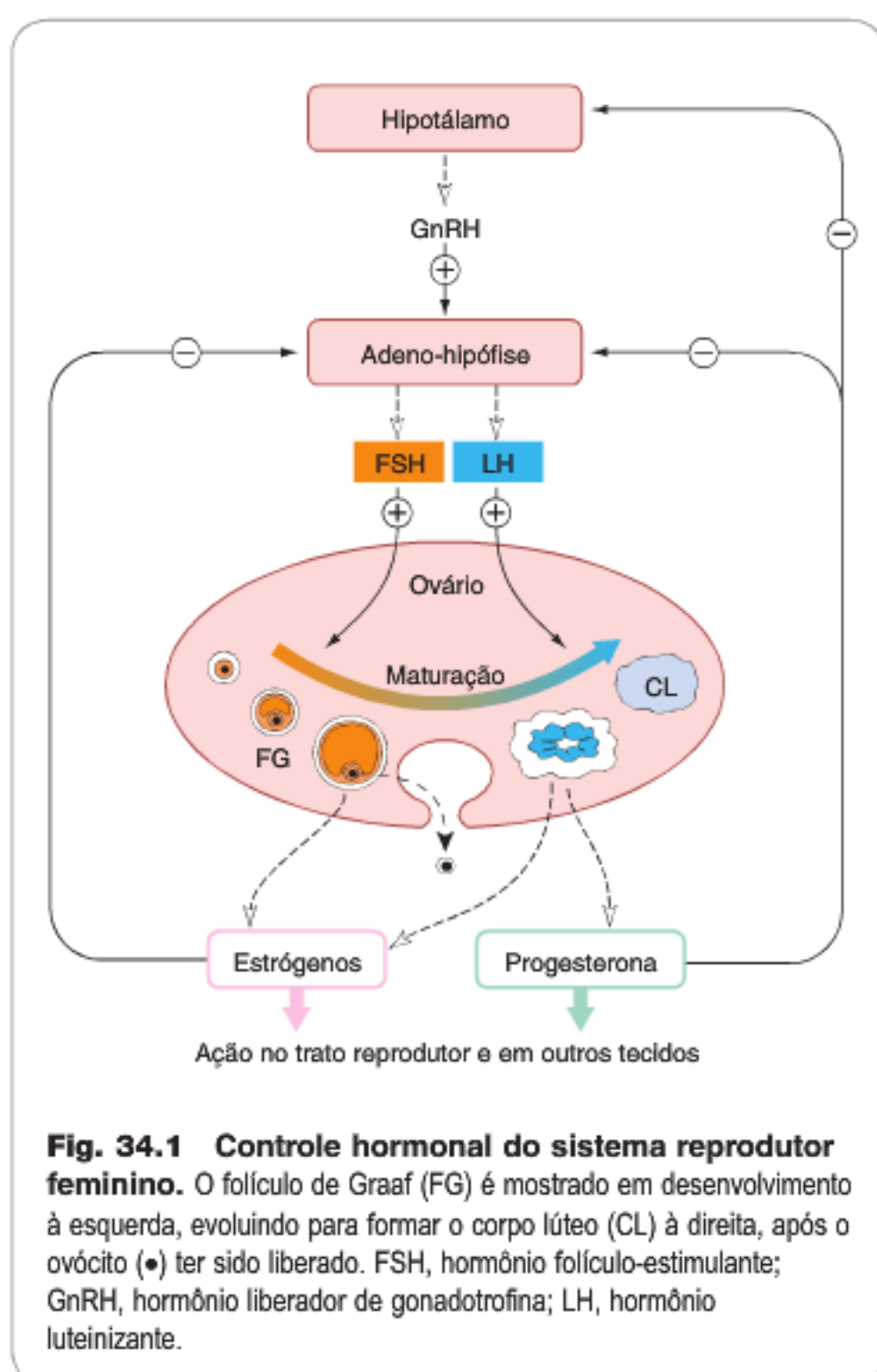
O aumento da secreção de hormônios do hipotálamo e da adeno-hipófise ocorre em meninas na puberdade e estimula a secreção de estrógenos pelos ovários. Isso causa a maturação dos órgãos reprodutores e o desenvolvimento das características sexuais secundárias, e também o crescimento acelerado, seguido do fechamento das epífises dos ossos longos. Depois disso, os esteroides sexuais, *estrógenos* e *progesterona*, estão envolvidos no ciclo menstrual e na gravidez. Um esquema simplificado é mostrado nas Figuras 34.1 e 34.2.

¹O reconhecimento da importância da retroalimentação negativa no controle endócrino representou notável descoberta realizada em 1930 por Dorothy Price, assistente de laboratório na Universidade de Chicago, ao experimentar os efeitos da testosterona em ratos. Ela descreveu este princípio como “influência recíproca”.

O ciclo menstrual começa com a menstruação, que perdura por 3-6 dias, durante a qual a camada superficial do endométrio uterino é eliminada. O endométrio regenera-se durante a fase folicular do ciclo, após o término do fluxo menstrual. Um fator liberador, o *hormônio liberador de gonadotrofina* (GnRH, do inglês, *gonadotrophin-releasing hormone*), é secretado por neurônios peptidérgicos do hipotálamo, que os libera de modo pulsátil, cerca de uma descarga por hora. O GnRH estimula a adeno-hipófise a liberar hormônios gonadotróficos (Fig. 34.1) — *hormônio folículo-estimulante* (FSH, do inglês, *follicle-stimulating hormone*) e *hormônio luteinizante* (LH, do inglês, *luteinising hormone*). Estes atuam nos ovários para promover o desenvolvimento de pequenos grupos de folículos, cada um contendo um óvulo. Um dos folículos desenvolve-se mais rapidamente que os outros e forma o folículo de Graaf (Figs. 34.1 e 34.2E), que secreta estrógenos, e o restante se degenera. O folículo de Graaf maduro consiste em células da teca e granulosa dispostas ao redor de um centro preenchido por líquido, dentro do qual está o óvulo. Os estrógenos são responsáveis pela fase proliferativa da regeneração endometrial, que ocorre de 5 a 6 dias até a metade do ciclo (Fig. 34.2B,F). Durante essa fase, o endométrio aumenta em espessura e vascularização, e no pico de secreção de estrógeno há secreção cervical abundante de muco, de pH 8-9, rico em proteínas e carboidratos, que facilita a entrada dos espermatozoides. O estrógeno tem efeito de retroalimentação negativa na adeno-hipófise, diminuindo a liberação de gonadotrofina tanto durante a administração crônica de estrógeno como na contracepção oral (ver adiante). Em contraste, a secreção endógena elevada de estrógeno exatamente antes da metade do ciclo sensibiliza as células liberadoras de LH da hipófise à ação do GnRH e induz o surto de secreção de LH na metade do ciclo (Fig. 34.2C). Isso causa rápido inchaço e ruptura do folículo de Graaf, resultando na ovulação. Se a fertilização ocorre, o óvulo fertilizado desce as tubas uterinas em direção ao útero, começando a dividir-se nesse trajeto.

Estimuladas pelo LH, as células do folículo rompido proliferam-se e desenvolvem-se no *corpo lúteo*, que secreta progesterona. A progesterona atua, por sua vez, no endométrio preparado pelo estrógeno, estimulando a fase secretória do ciclo, que se traduz em endométrio suscetível à implantação do óvulo fertilizado. Durante essa fase, o muco cervical torna-se mais viscoso, menos alcalino e, em geral, menos oportuno para o espermatozoide. A progesterona exerce retroalimentação negativa no hipotálamo e na hipófise, diminuindo a liberação de LH. Ela também tem efeito termogênico, causando elevação da temperatura corporal em cerca de 0,5°C por ocasião da ovulação, sendo essa elevação mantida até o final do ciclo.

Se não ocorre a implantação de um óvulo fertilizado, a secreção de progesterona para, desencadeando a menstruação. Se a implantação ocorre, o corpo lúteo continua a secretar progesterona, e pelo seu efeito no hipotálamo e adeno-hipófise, previne uma ovulação adicional. O córion (um antecessor da placenta) secreta gonadotrofina coriônica humana (HCG, do inglês, *human chorionic gonadotropin*), que mantém o revestimento do útero durante a gravidez. Por motivos que não são óbvios fisiologicamente, a HCG tem ação farmacológica adicional no estímulo da ovulação. À medida que a gravidez prossegue, a placenta desenvolve outras funções hormonais e secreta uma variedade de hor-

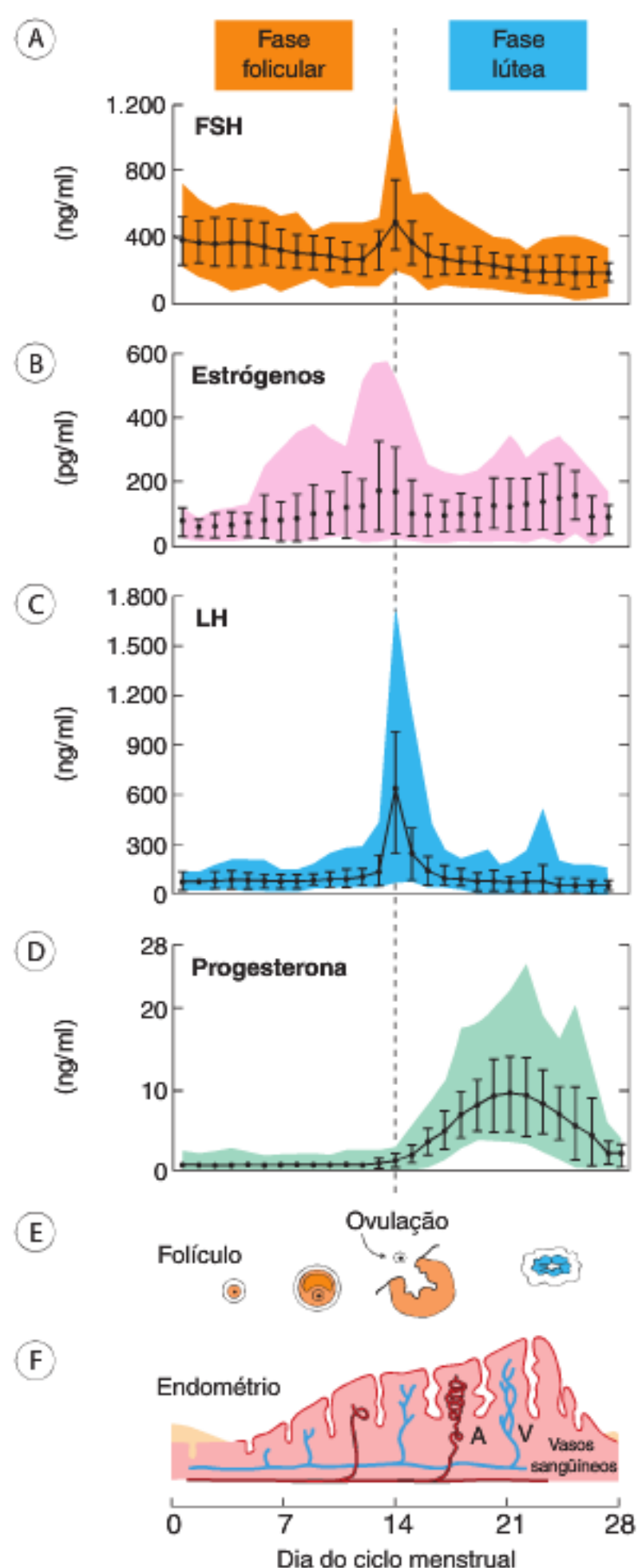


mônios, incluindo gonadotrofinas, progesterona e estrógenos. A progesterona secretada durante a gravidez controla o desenvolvimento do alvéolo secretor da glândula mamária, enquanto o estrógeno estimula os ductos lactíferos. Após o parto, o estrógeno, associado à prolactina (Cap. 32), é responsável pela estimulação e manutenção da lactação, enquanto doses elevadas de estrógenos exógenos suprimem esse efeito.

Os estrógenos, progestágenos (fármacos progesterona-sí-miles), andrógenos e as gonadotrofinas são descritas a seguir — ver a Figura 34.3 para vias biossintéticas.

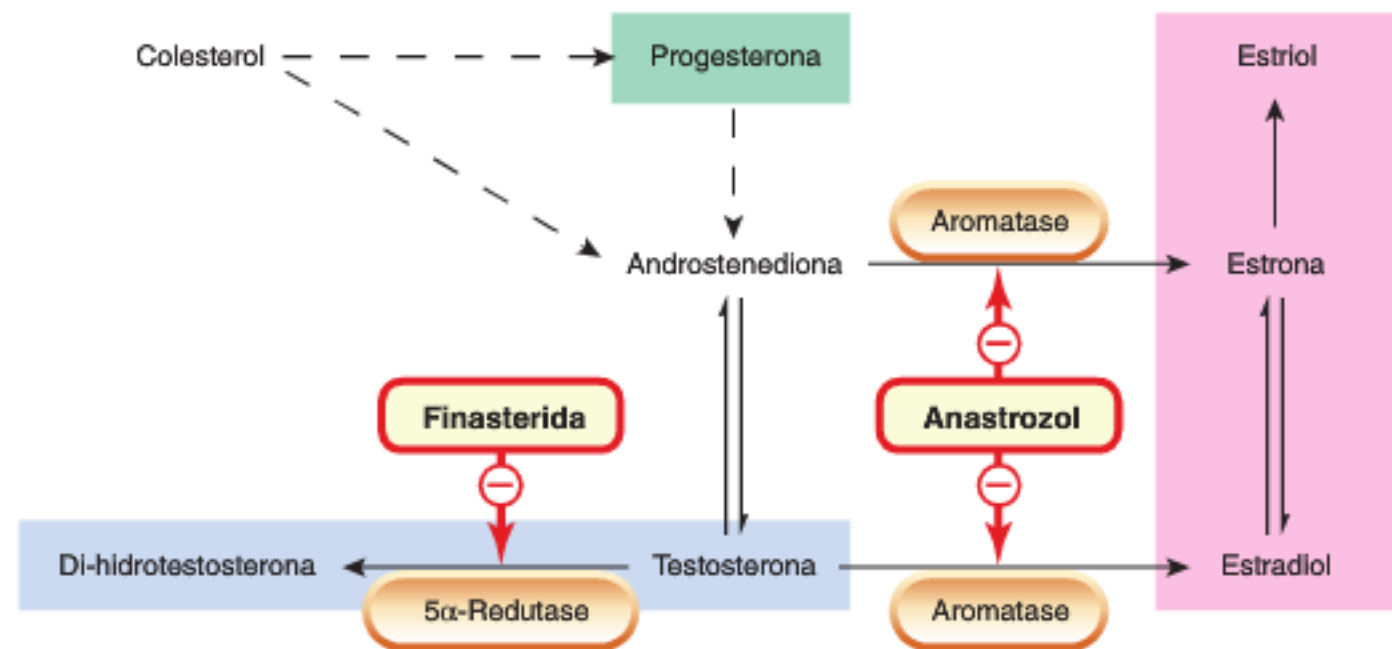
CONTROLE NEURO-HORMONAL DO SISTEMA REPRODUTOR MASCULINO

Como nas mulheres, os hormônios do hipotálamo, da adeno-hipófise e das gônadas controlam o sistema reprodutor masculino. Um esquema simplificado é mostrado na Figura 34.4. O GnRH controla a secreção das gonadotrofinas pela adeno-hipófise. Essa secreção não é cíclica, como a observada em mulheres que menstruam, embora seja pulsátil em ambos sexos (ver adiante). O FSH é responsável pela integridade dos túbulos seminíferos e, após a puberdade, é importante na gametogênese através de sua ação nas células de Sertoli, que cuidam e sustentam o desenvolvimento dos espermatozoides. O LH, que no sexo masculino é também chamado de *hormônio estimulante de célula intersticial* (ICSH, do inglês, *interstitial cell-stimulating hormone*), estimula as células intersticiais (células de Leydig) para secretar andrógenos — em particular a *testosterona*. A secreção de LH/ICSH começa na puberdade, e a secreção consequente de testosterona causa a maturação dos órgãos reprodutores e o desenvolvimento



das características sexuais secundárias. Depois disso, a função primária da testosterona é a manutenção da espermatogênese e, com isso, a fertilidade — ação mediada pelas células de Sertoli. A testosterona é também importante na maturação dos espermatozoides quando eles passam através do epidídimo e ducto deferente. Uma ação posterior é o efeito de retroalimentação na adeno-hipófise, modulando sua sensibilidade ao GnRH e, assim, influenciando a secreção

Fig. 34.3 A via biossintética para andrógenos e estrógenos, com os locais de ação dos fármacos. (Ver também a Fig. 32.5.) A finasterida é usada na hiperplasia prostática benigna, e o anastrozol para tratar o câncer de mama em mulheres pós-menopáusicas.



Controle hormonal do sistema reprodutor feminino

- O ciclo menstrual começa com a menstruação.
- O hormônio liberador de gonadotrofina, secretado pelo hipotálamo, age na hipófise anterior que libera o hormônio folículo-estimulante (FSH) e o hormônio luteinizante (LH).
- O FSH e o LH estimulam o desenvolvimento do folículo no ovário. O FSH é o hormônio principal que estimula a liberação de estrógeno. O LH estimula a ovulação na metade do ciclo e é o principal hormônio que controla a secreção subsequente de progesterona pelo corpo lúteo.
- O estrógeno controla a fase proliferativa do endométrio e tem efeitos de retroalimentação negativa na hipófise anterior. A progesterona controla a fase secretora posterior e tem efeitos de retroalimentação negativa no hipotálamo e na hipófise anterior.
- Se um óvulo fertilizado se implanta, o corpo lúteo continua a secretar a progesterona.
- Após a implantação, a gonadotrofina coriônica humana do córion torna-se importante e, posteriormente, durante a gravidez, a progesterona e outros hormônios são secretados pela placenta.

do LH/ICSH. A testosterona exerce efeitos anabólicos pronunciados, causando o desenvolvimento da musculatura e o aumento do crescimento ósseo, que resulta em estirão de crescimento puberal, seguido do fechamento das epífises dos ossos longos.

A secreção de testosterona é principalmente controlada pelo LH/ICSH, mas o FSH também tem seu papel, possivelmente pela liberação de um fator similar ao GnRH pelas células de Sertoli, que são seu alvo primário. As células intersticiais, que sintetizam a testosterona, também possuem receptores para prolactina, e podem influenciar a produção de testosterona pelo aumento do número de receptores para LH/ICSH.

EFEITOS COMPORTAMENTAIS DOS HORMÔNIOS SEXUAIS

Assim como controlam o ciclo menstrual, os esteroides sexuais afetam o comportamento sexual. Dois tipos de con-

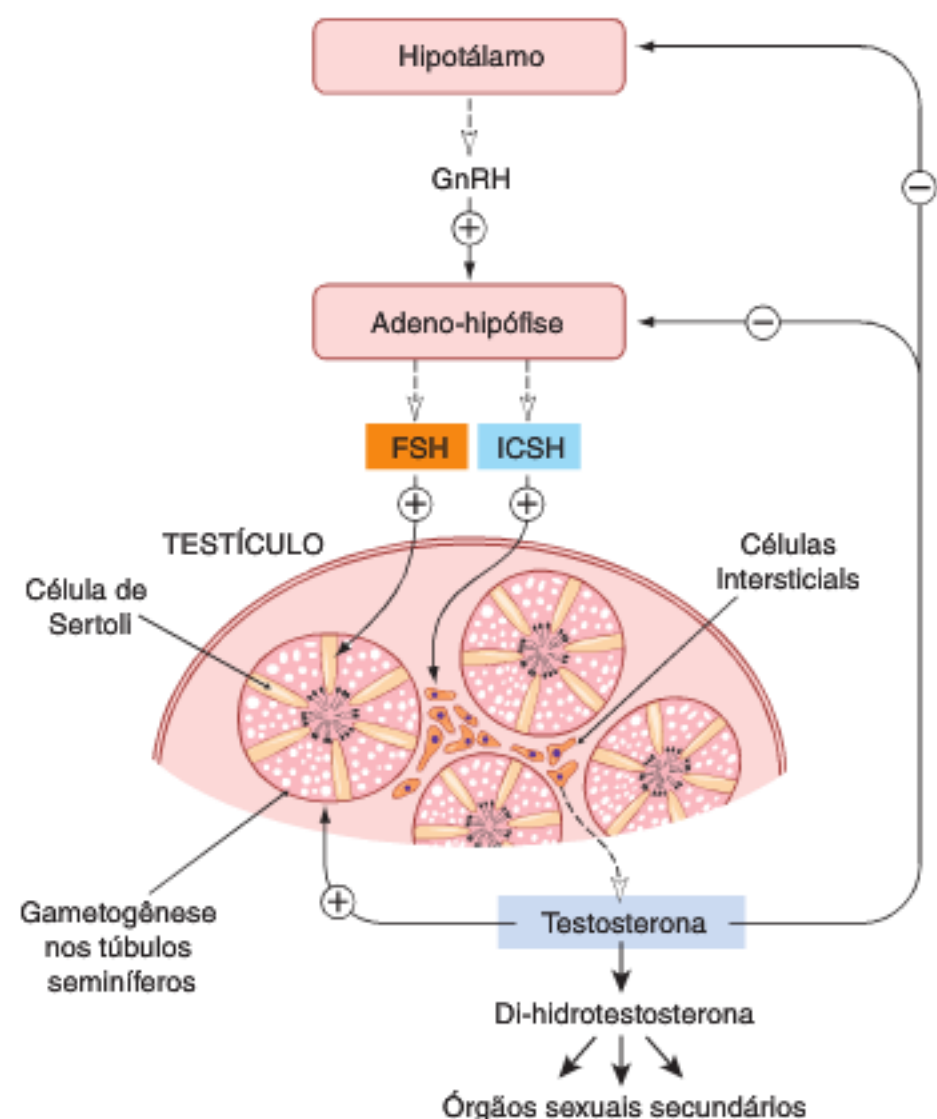


Fig. 34.4 Controle hormonal do sistema reprodutor masculino. FSH, hormônio folículo-estimulante; GnRH, hormônio liberador de gonadotrofina; ICSH, hormônio estimulante de célula intersticial.

trole são reconhecidos: o *organizacional* e o *ativacional*. O primeiro refere-se ao fato de a diferenciação sexual do cérebro poder ser permanentemente alterada pela presença ou ausência de esteroides sexuais em estágios-chave do desenvolvimento.

Em ratos, a administração de andrógenos a fêmeas, poucos dias após o nascimento, resulta na virilização do comportamento em longo prazo. Por outro lado, a castração neonatal de ratos machos causa o desenvolvimento de comportamento feminino. O desenvolvimento do cérebro, na ausência de hormônios sexuais, segue a linha feminina, mas é mudado para o padrão masculino pela exposição do hipotálamo a andrógenos em um estágio-chave do desenvolvi-

mento. Tem sido demonstrado que a virilização do comportamento de ninhadas de primatas fêmeas não humanas, após a administração de andrógenos, é similar, mas pouco completa, e provavelmente também ocorre em humanos se mulheres grávidas são expostas a excesso de andrógenos.

O efeito ativacional dos esteroides sexuais refere-se à sua habilidade em modificar o comportamento sexual após o desenvolvimento completo do cérebro. Em geral, os estrógenos e os andrógenos aumentam a atividade sexual no sexo apropriado. A ocitocina, que é importante durante o parto (ver adiante), também tem papel nos comportamentos de acasalamento e parentesco, e sua ação no sistema nervoso central é regulada pelos estrógenos (Cap. 32).

FÁRMACOS QUE AFETAM A FUNÇÃO REPRODUTORA

ESTRÓGENOS

Os estrógenos são sintetizados pelo ovário e pela placenta e, em pequenas quantidades, pelos testículos e pelo córtex da suprarrenal. A substância inicial para a síntese de estrógeno (e de outros esteroides) é o colesterol. Os precursores imediatos para os estrógenos são substâncias androgênicas — androstenediona ou testosterona (Fig. 34.3). Há três estrógenos endógenos principais nos humanos: *estradiol*, *estrona* e *estriol* (Fig. 34.3). O estradiol é o mais potente e o principal estrógeno secretado pelo ovário. No começo do ciclo menstrual, a concentração plasmática é de 0,2 nmol/l, aumentando para ~2,2 nmol/l na metade do ciclo.

Ações

Os estrógenos agem junto com a progesterona e induzem a síntese de receptores de progesterona no útero, vagina, adeno-hipófise e hipotálamo. Por outro lado, a progesterona diminui a expressão de receptores de estrógenos no trato reprodutor. A prolactina (Cap. 32) também influencia a ação dos estrógenos, aumentando o número de receptores desses hormônios na glândula mamária, mas não tem efeito na expressão de receptores de estrógeno no útero.

Os efeitos dos estrógenos exógenos dependem do estágio de maturidade sexual quando de sua administração:

- No hipogonadismo primário: os estrógenos estimulam o desenvolvimento de características sexuais secundárias e aceleram o crescimento.
- Nos adultos com amenorreia primária: os estrógenos, administrados clinicamente com um progestágeno, induzem um ciclo artificial.
- Em mulheres sexualmente maduras: os estrógenos (com a progesterona) são contraceptivos.
- Durante ou após a menopausa: a reposição de estrógeno previne os sintomas da menopausa e a perda óssea.

Os estrógenos têm várias ações metabólicas, incluindo mineralocorticoides (retenção de sais e água) e ações anabólicas discretas. Eles aumentam as concentrações plasmáticas de lipoproteínas de alta densidade, um efeito potencialmente benéfico (Cap. 23) que pode contribuir para o risco relativamente baixo de doenças ateromatosas em mulheres em pré-menopausa, comparadas com homens da mesma idade. Entretanto, os estrógenos também aumentam a coagulação sanguínea e aumentam o risco de tromboembolia. Esse efeito é dose-dependente.

Mecanismo de ação

Como outros esteroides, os estrógenos ligam-se aos receptores (*i. e.*, nucleares) do tipo 4 (Cap. 3). Existem pelo menos dois tipos adicionais de receptores para estrógenos, chamados de ER α e ER β . A ligação é seguida pela interação dos complexos resultantes com sítios nucleares e efeitos genômi-

cos subsequentes. Além desses receptores intracelulares “clássicos”, alguns efeitos estrogênicos, em particular suas ações vasculares rápidas, podem ser iniciados pela interação com receptores de membrana (p. ex., Chen *et al.*, 1999). A vasodilatação aguda causada por 17- β -estradiol é mediada por óxido nítrico, e um estrógeno de origem vegetal (fitoestrógeno) chamado de **genisteína** (seletivo para ER β , além de exercer efeitos bastante distintos de inibição da proteína quinase C) é tão potente quanto o 17- β -estradiol nesse aspecto. Os moduladores de receptores de estrógenos (agonistas e antagonistas seletivos de receptor de estrógeno) são mencionados brevemente adiante.

Preparações

Muitas preparações (oral, transdérmica, intramuscular, implantável e tópica) de estrógenos são viáveis com ampla classe de indicações. Essas preparações incluem estrógenos naturais (p. ex., **estradiol**, **estriol**) e sintéticos (p. ex., **mestranol**, **etinilestradiol**, **dietilestilbestrol**). Os estrógenos são apresentados como agentes isolados ou associados a progestágenos.

Aspectos farmacocinéticos

Os estrógenos naturais, assim como os sintéticos, são bem absorvidos pelo trato gastrointestinal; no entanto, após a absorção, os estrógenos naturais são rapidamente metabolizados pelo fígado, enquanto os estrógenos sintéticos são degradados mais lentamente. Ocorrem variáveis graus de recirculação entero-hepática, consistindo na base das interações farmacológicas, visto que o uso de antibióticos de amplo espectro altera a microbiota intestinal e, por conseguinte, pode tornar os anticoncepcionais orais ineficientes (Cap. 56). Os estrógenos são, em sua maioria, rapidamente absorvidos pela pele e pelas mucosas. Eles podem ser administrados como cremes intravaginais ou óvulos vaginais, para efeito local. No plasma, os estrógenos naturais ligam-se à albumina e a uma globulina ligante de esteroides sexuais. Os estrógenos naturais são eliminados na urina como glicuronídeos e sulfatos.

Efeitos adversos

Os efeitos adversos dos estrógenos incluem sensibilidade da mama, náusea, vômito, anorexia, retenção de sal e água resultando em edema, e risco aumentado de tromboembolia. Mais detalhes sobre os efeitos adversos dos contraceptivos são assinalados a seguir.

Usados de modo intermitente para terapia de reposição hormonal na pós-menopausa, os estrógenos causam sangramento semelhante ao da menstruação. Os estrógenos causam hiperplasia endometrial associada clinicamente à progesterona. Quando administrados em machos, os estrógenos resultam em feminização.

A administração de estrógenos em mulheres grávidas pode causar anomalias genitais no recém-nascido. O carcinoma da vagina era mais comum em mulheres jovens cujas mães receberam, no início da gravidez, dietilestilbestrol na tentativa mal orientada de evitar o aborto (Cap. 57).

Os usos clínicos dos estrógenos e antiestrógenos encontram-se resumidos no quadro. Além disso, ver a seção a seguir sobre a terapia de reposição hormonal pós-menopausa (TRH).

MODULADOR DO RECEPTOR DE ESTRÓGENO

O **raloxifeno**, um “modulador seletivo do receptor de estrógeno” (SERM, do inglês, *selective oestrogen receptor modulator*), tem efeitos antiestrogênicos na mama e no útero, mas efeitos estrogênicos nos ossos, no metabolismo lipídico e na coagulação sanguínea. Ele é usado na prevenção e no tratamento da osteoporose pós-menopausa (Cap. 35) e também reduz a incidência do câncer de mama positivo para receptor de estrógeno em proporção semelhante à do **tamoxifeno**, e

causa menos efeitos adversos (Barret-Connor *et al.*, 2006; Vogel *et al.*, 2006). O US Food and Drug Administration apoia seu uso para a redução do risco de câncer de mama invasivo em mulheres na pós-menopausa com osteoporose, e em mulheres pós-menopausa com alto risco para desenvolvimento de câncer de mama invasivo. Ao contrário do estrógeno, não previne as ondas de calor da menopausa.

O tamoxifeno tem ação antiestrogênica no tecido mamário, mas ações estrogênicas nos lipídeos plasmáticos, no endométrio e nos ossos. Ele produz efeitos adversos leves, semelhantes aos dos estrógenos consistentes com a atividade de agonista parcial. O complexo de receptor tamoxifeno-estrógeno não se dissocia rapidamente, por isso há interferência na reciclagem dos receptores.

O tamoxifeno exerce suprarregulação sobre o fator de crescimento transformante- β (TGF- β , do inglês, *transforming growth factor- β*), uma citocina que retarda a progressão da malignidade, e que também tem papel no controle do balanço entre osteoblastos produtores da matriz óssea e osteoclastos que reabsorvem o osso (Cap. 35).

O tamoxifeno é discutido posteriormente no Capítulo 55.

ANTIESTRÓGENOS

Os antiestrogênicos competem com os estrógenos naturais pelos receptores nos órgãos-alvo; além dos SERMs (raloxifeno, tamoxifeno), que são agonistas parciais em alguns tecidos e antagonistas em outros, existem fármacos que são puramente antagonistas dos receptores de estrógenos.

O **clomifeno** inibe a ligação do estrógeno à adeno-hipófise, e por isso impede a modulação normal da retroalimentação negativa e causa secreção aumentada do GnRH e de gonadotrofinas. Isso resulta em estimulação acentuada e aumento dos ovários, além de secreção aumentada de estrógenos. O principal efeito de suas ações antiestrogênicas na hipófise é que ele induz a ovulação. Ele é usado no tratamento da infertilidade causada pela falta de ovulação. É comum o nascimento de gêmeos, mas a gravidez múltipla é incomum.

Ver o quadro sobre estrógenos e antiestrogênicos para um resumo dos usos clínicos.

PROGESTÁGENOS

O hormônio progestacional natural (progestágeno) é a progesterona (Figs. 34.2 e 34.3). Esta é secretada pelo corpo lúteo na segunda parte do ciclo menstrual, e pela placenta durante a gravidez. Quantidades pequenas também são secretadas pelos testículos e pelo córtex da suprarrenal.

Os progestágenos agem, como outros hormônios esteroidais, em receptores nucleares. A densidade dos receptores de progesterona é controlada pelos estrógenos (ver anteriormente).

Preparações

Há dois grupos principais de progestágenos:

1. O hormônio que ocorre naturalmente e seus derivados (p. ex., **hidroxiprogesterona**, **medroxiprogesterona**, **didrogesterona**). A progesterona em si é praticamente inativa pela via oral, porque após absorção é metabolizada pelo fígado, e a extração hepática é quase completa. Dispõe-se de outras preparações para a administração oral, injeção intramuscular, ou aplicação via vagina ou reto.
2. Derivados da testosterona (p. ex., **noretisterona**, **norgestrel** e **etinodiol**) podem ser administrados oralmente. Os dois primeiros têm alguma atividade androgênica e são metabolizados em produtos estrogênicos. Os mais novos progestágenos usados na contracepção incluem **desogestrel** e **gestodeno**; eles podem ter menos efeitos adversos sobre os lipídeos que

Estrógenos e antiestrogênicos



- Os estrógenos endógenos são o estradiol (o mais potente), a estrona e o estriol; existem numerosas formas sintéticas exógenas (p. ex., o etinilestradiol).
- O mecanismo de ação envolve interação com os receptores nucleares (chamados de ER α e ER β) nos tecidos-alvo, o que resulta na modificação da transcrição gênica.
- Seus efeitos farmacológicos dependem da maturidade sexual do receptor:
 - antes da puberdade, eles estimulam o desenvolvimento de características sexuais secundárias;
 - dados ciclicamente a mulheres adultas, eles induzem um ciclo menstrual artificial e são usados para contracepção;
 - dados durante ou após a menopausa, eles previnem os sintomas da menopausa e protegem contra a osteoporose, mas aumentam a tromboembolia.
- Antiestrogênicos são antagonistas competitivos ou agonistas parciais. O **tamoxifeno** é usado no câncer de mama dependente de estrógeno. O **clomifeno** induz a ovulação pela inibição dos efeitos da retroalimentação negativa no hipotálamo e na hipófise anterior.
- Fármacos seletivos que são agonistas de estrógenos em alguns tecidos, mas antagonistas em outros, estão sendo desenvolvidos. O **raloxifeno** (um exemplo desses fármacos) é usado para tratar e prevenir a osteoporose.

Usos clínicos dos estrógenos e antiestrogênicos



Estrógenos

- Terapia de reposição:
 - insuficiência ovariana primária (p. ex., síndrome de Turner);
 - insuficiência ovariana secundária (menopausa) para o rubor, o ressecamento vaginal e para preservar a massa óssea.
- Contracepção.
- Câncer de próstata e de mama (essas indicações foram suplantadas, em grande parte, por outras manipulações hormonais; Cap. 55).

Antiestrogênicos

- Para tratar o câncer de mama sensível a estrógenos (**tamoxifeno**).
- Para induzir a ovulação (**clomifeno**) no tratamento da infertilidade.

o etinodiol e podem ser utilizados em mulheres que tiveram efeitos adversos expressivos, tais como acne, depressão ou sangramento inesperado, com fármacos mais antigos. Todavia, esses fármacos mais recentes têm sido associados a riscos mais elevados de doença tromboembólica venosa (ver adiante).

Ações

As ações farmacológicas dos progestágenos são, em essência, as mesmas da progesterona, descritas anteriormente. Efeitos específicos relevantes à contracepção são detalhados a seguir.

Progestágenos e antiprogestágenos



- O hormônio endógeno é a progesterona. Exemplos de fármacos sintéticos são o derivado da progesterona, **medroxiprogesterona** e o derivado da testosterona, a **noretisterona**.
- O mecanismo de ação envolve ligação com receptores intracelulares e alteração da expressão gênica, como para outros hormônios esteroidais. Os estrógenos estimulam a síntese de receptores de progesterona, enquanto a progesterona inibe a síntese dos receptores de estrógenos.
- Os principais usos terapêuticos são para contracepção oral e esquemas de reposição de estrógenos, bem como para o tratamento da endometriose.
- A **mifepristona**, um antiprogestágeno, em combinação com análogos da progesterona, é uma alternativa médica eficaz para a interrupção cirúrgica no início da gravidez.

Aspectos farmacocinéticos

A progesterona, após ser injetada, liga-se à albumina, mas não à globulina ligante de esteroides sexuais. Certa quantidade é estocada no tecido adiposo. Ela é metabolizada no fígado, e seus subprodutos, pregnenolona e pregnanodiol, são conjugados ao ácido glicurônico e eliminados na urina.

Efeitos adversos

Os efeitos adversos dos progestágenos incluem poucas ações androgênicas. Outros efeitos adversos incluem acne, retenção de líquido, mudança no peso, depressão, mudança na libido, desconforto na mama, sintomas pré-menstruais, ciclos menstruais irregulares e sangramento inesperado. Há incidência aumentada de tromboembolia.

Os usos clínicos dos progestágenos estão resumidos no quadro.

ANTIPROGESTÁGENOS

A **mifepristona** é agonista parcial dos receptores de progesterona. Ela sensibiliza o útero para a ação das prostaglandinas. Ela é administrada oralmente e tem meia-vida plasmática de 21 horas. A mifepristona é usada em combinação com uma prostaglandina (p. ex., **gemeprosta**; ver adiante), como alternativa médica para a interrupção cirúrgica da gravidez (ver quadro sobre o uso clínico).

TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL NA PÓS-MENOPAUSA

Na menopausa, seja natural ou induzida cirurgicamente, a função ovariana diminui e os níveis de estrógenos caem. Há longa história de discórdias com relação aos prós e contras da terapia de reposição hormonal (TRH) nesse contexto, sendo que a recomendação predominante tem sofrido várias revisões ao longo dos anos (Davis *et al.*, 2005). A TRH geralmente envolve a administração cíclica ou contínua de baixas doses de um ou mais estrógenos, com ou sem um progestágeno. A TRH de curto prazo tem alguns benefícios claros e simples:

- melhora dos sintomas causados pelos estrógenos reduzidos, por exemplo “ondas de calor” e ressecamento vaginal
- prevenção e tratamento da osteoporose, mas outros fármacos são frequentemente preferíveis para isso (Cap. 35).

Usos clínicos dos progestágenos e de antiprogestágenos



Progestágenos

- Contracepção:
 - com o estrógeno, na *contracepção oral combinada*;
 - como *contraceptivo oral apenas com progesterona*;
 - para contracepção com progesterona isoladamente, em forma *injetável* ou de *implante*;
 - como parte do sistema contraceptivo *intrauterino*.
- Combinado com estrógenos para a *terapia de reposição de estrógenos* em mulheres com o útero intacto, no sentido de prevenir hiperplasia endometrial e carcinoma.
- Para *endometriose*.
- No *carcinoma endometrial*; seu uso no câncer de mama e renal tem diminuído.
- Usos menos validados incluem várias doenças menstruais.

Antiprogestágenos

- Interrupção clínica da gravidez: **mifepristona** (agonista parcial), combinada com uma prostaglandina (p. ex., **gemeprosta**).

A reposição com estrógeno não reduz o risco de doença cardíaca coronariana, apesar dos indícios iniciais, nem há evidências de que diminua o declínio relacionado com a idade na função cognitiva. As desvantagens incluem:

- sangramento cíclico intenso
- efeitos adversos relacionados com a progesterona (ver anteriormente)
- risco aumentado de câncer endometrial, se o estrógeno é administrado sem oposição da progesterona
- risco aumentado de câncer de mama, relacionado com a duração do uso da TRH, desaparecendo dentro de 5 anos após o término
- risco aumentado de doença tromboembólica venosa (risco aproximadamente duplo em mulheres em uso de TRH combinada por 5 anos).

Ver a lista de *links* disponíveis na internet para uma tabela útil de quantificação de riscos de câncer (de mama, do endométrio, do ovário), tromboembolismo venoso, acidente vascular cerebral e doença da artéria coronária em relação à idade e à duração da TRH.

Os estrógenos usados na TRH podem ser administrados oralmente (estrógenos, estradiol, estriol conjugados), pela vagina (estriol), através de discos transdérmicos (estradiol) ou através de implantes subcutâneos (estradiol). A **tibolona** é destacada para o tratamento de curto período dos sintomas da deficiência de estrógeno. Ela tem atividade estrogênica, progestagênica e pouco androgênica, e pode ser usada continuamente sem a progesterona cíclica (evitando a inconveniência do sangramento quando de sua retirada).

ANDRÓGENOS

A **testosterona** é o principal andrógeno natural. Ela é sintetizada principalmente pelas células intersticiais dos testículos, e, em quantidades pequenas, pelos ovários e pelo córtex da suprarrenal. A produção suprarrenal de andrógenos é controlada pelo hormônio adrenocorticotrófico (ACTH, corticotrofina). Como para outros hormônios esteroides, o colesterol é a substância inicial. A desidroepiandrosterona e

a androstenediona são importantes intermediários. Elas são liberadas pelas gônadas e pelo córtex da suprarrenal e convertidas em testosterona no fígado (Fig. 34.3).

Ações

Em geral, os efeitos dos andrógenos exógenos são os mesmos daqueles da testosterona e dependem da idade e do sexo do receptor. Se administrados em homens pré-púberes, tais indivíduos não alcançam completamente sua altura esperada por causa do fechamento prematuro das epífises dos ossos longos. Em garotos no período da puberdade, há o desenvolvimento rápido das características sexuais secundárias (*i. e.*, crescimento de pelos faciais, axilares e púbicos, espessamento da voz), maturação dos órgãos reprodutores e aumento acentuado da força muscular. Acontece um surto de crescimento com a aceleração no aumento normal da altura, que ocorre ano a ano em crianças mais jovens, seguido da cessação do crescimento linear. Em adultos, os efeitos anabólicos podem ser acompanhados da retenção de sal e água. A pele se espessa e pode escurecer, e as glândulas sebáceas tornam-se mais ativas, o que pode resultar em acne. Ocorre aumento do peso e da massa muscular, parcialmente devido à retenção hídrica. Os andrógenos causam sentimento de bem-estar e aumentam o vigor físico, e podem aumentar a libido. É controverso o fato de serem responsáveis pelo comportamento sexual, assim como sua contribuição para o comportamento agressivo. Paradoxalmente, a administração da testosterona inibe a espermatogênese, reduzindo, portanto, a fertilidade masculina.

A administração de doses "masculinas" para mulheres resulta na masculinização, mas doses mais baixas (*p. ex.*, adesivos que liberam 300 µg/dia de testosterona) restauram a testosterona plasmática para concentrações femininas normais e melhoram a disfunção sexual em mulheres pós-ovariectomia, sem efeitos adversos (Shifren *et al.*, 2000; Braunstein *et al.*, 2005).

Mecanismo de ação

Na maioria das células-alvo, a testosterona trabalha através de um metabólito ativo, a *di-hidrotestosterona*, que é convertida localmente pela enzima 5α-redutase. Em contraste, a testosterona sozinha causa virilização do trato genital no embrião masculino e regula a produção de LH/ICSH pelas células da adeno-hipófise. A testosterona e a di-hidrotestosterona modificam a transcrição gênica por interagirem com receptores nucleares.

Preparações

A **testosterona** sozinha pode ser administrada por meio de implantação subcutânea ou de discos transdérmicos (a dose de reposição masculina é de 2,5 mg/dia). Vários ésteres (*p. ex.*, o enantato e o propionato) são administrados por injeção intramuscular. O undecanoato de testosterona e a mestrolona podem ser administrados oralmente.

Aspectos farmacocinéticos

Quando administrada por via oral, a testosterona é rapidamente metabolizada pelo fígado. Praticamente, toda testosterona na circulação liga-se a proteínas plasmáticas — principalmente a globulina ligante de esteroides sexuais. A meia-vida de eliminação da testosterona livre é curta (10-20 min). Ela é inativada pelo fígado pela sua conversão em androstenediona (Fig. 34.3). A androstenediona, que possui fraca atividade androgênica, pode ser reconvertida em testosterona, embora cerca de 90% da testosterona seja eliminada como metabólito, mais do que como componente semelhante. Os andrógenos sintéticos são mais lentamente metabolizados, e alguns são eliminados em forma inalterada na urina.

Efeitos adversos

Os efeitos adversos dos andrógenos incluem diminuição eventual da liberação de gonadotrofina, com resultante

Andrógenos e o controle hormonal do sistema reprodutor masculino



- O hormônio liberador de gonadotrofina do hipotálamo age na hipófise anterior para liberar tanto o hormônio folículo-estimulante, que estimula a gametogênese, como o hormônio luteinizante (também chamado de hormônio estimulador de célula intersticial), que estimula a secreção de andrógeno.
- O hormônio endógeno é a testosterona; injeções intramusculares de ésteres de testosterona são usadas para terapia de reposição.
- O mecanismo de ação é via receptores intracelulares.
- Os efeitos dependem de idade/sexo e incluem o desenvolvimento das características sexuais masculinas nos meninos pré-púberes e a masculinização nas mulheres.

Usos clínicos de andrógenos e antiandrógenos



- Andrógenos (preparações de **testosterona**) como reposição hormonal em:
 - hipogonadismo masculino devido a doenças hipofisárias ou testiculares (*p. ex.*, 2,5 mg/dia de discos);
 - hipossexualidade feminina seguida de ovariectomia (*p. ex.*, 300 µg/dia de discos).
- Os antiandrógenos (*p. ex.*, **flutamida**, **ciproterona**) são usados como parte do tratamento do câncer prostático.
- Os inibidores de 5α-redutase (*p. ex.*, **finasterida**) são usados na hipertrofia prostática benigna.

infertilidade, e retenção de sal e água levando ao edema. Tem sido descrito adenocarcinoma do fígado. Os andrógenos prejudicam o crescimento em crianças (via fusão prematura das epífises), causam acne e levam à masculinização em meninas. Os efeitos adversos da reposição e o monitoramento da testosterona foram revisados por Rhoden & Morgentaler (2004).

Os usos clínicos dos andrógenos são mostrados no quadro clínico.

ESTEROIDES ANABOLIZANTES

Os andrógenos podem ser modificados quimicamente para alterar o balanço dos seus efeitos anabólicos e outros. Tais "esteroides anabolizantes" (*p. ex.*, **nandrolona**) aumentam a síntese proteica e o desenvolvimento muscular, mas o uso clínico (*p. ex.*, doenças debilitantes) não tem sido recomendado. Eles são usados na terapia de anemia falciforme e (notoriamente) abusados por alguns atletas (Cap. 58), assim como a própria testosterona. Os efeitos adversos foram descritos anteriormente, em Andrógenos. Acrescentem-se, ainda, como efeitos adversos de doses elevadas de esteroides anabolizantes, a icterícia colestática, tumores hepáticos e o risco aumentado de doença cardíaca coronária.

ANTIANDRÓGENOS

Tanto os estrógenos como os progestágenos têm atividade antiandrogênica: os estrógenos, principalmente por inibir a secreção de gonadotrofina, e os progestágenos, por competir pelos receptores de andrógenos em órgãos-alvo. A **ciprote-rona** é um derivado da progesterona e tem pouca atividade progestacional. Ela é agonista parcial em receptores de andrógenos, competindo com a di-hidrotestosterona por receptores em tecidos-alvo sensíveis a andrógenos. Através de seu efeito no hipotálamo, ela deprime a síntese de gonadotrofinas. É usada como adjuvante no tratamento do câncer prostático, durante a iniciação do tratamento com GnRH (ver adiante). Ela é também usada na terapia da puberdade precoce em homens, e na masculinização e acne em mulheres. Também tem efeito sobre o sistema nervoso central, diminuindo a libido, e tem sido usada para tratar a hipersexualidade em delinquentes sexuais masculinos.²

A **flutamida** é um antiandrógeno não esteroidal usado com GnRH no tratamento do câncer de próstata.

Os fármacos podem ter ação antiandrogênica por inibirem enzimas sintéticas. A **finasterida** inibe a enzima (5 α -redutase) que converte a testosterona em di-hidrotestosterona (Fig. 34.3). Ela tem maior afinidade que a testosterona para receptores de andrógenos na próstata. A finasterida é bem absorvida após administração oral, tem meia-vida de aproximadamente 7 horas, e é eliminada na urina e nas fezes. Ela é usada para tratar a hiperplasia prostática benigna, embora antagonistas de receptores α_1 -adrenérgicos, por exemplo, **terazosina** ou **tansulosina** (Cap. 14), sejam mais efetivos (trabalhando por mecanismo inteiramente diferente do relaxamento do músculo liso na cápsula da próstata e opondo-se ao crescimento prostático mediado pelos receptores α_1 -adrenérgicos). A cirurgia é a opção preferencial (especialmente para os cirurgiões).

HORMÔNIO LIBERADOR DE GONADOTROFINAS: AGONISTAS E ANTAGONISTAS

O hormônio liberador de gonadotrofinas é um decapeptídeo que controla a secreção do FSH e LH pela adeno-hipófise. A secreção de GnRH é controlada por impulsos neurais de outras partes do cérebro, apesar da retroalimentação negativa pelos esteroides sexuais (Figs. 34.1 e 34.5). Os andrógenos exógenos, estrógenos e progestágenos inibem a secreção de GnRH, mas apenas os progestágenos exercem esse efeito em doses que não têm ações hormonais acentuadas nos tecidos periféricos, presumidamente porque os receptores de progesterona no trato reprodutor são raros, a menos que tenham sido induzidos por exposição prévia ao estrógeno. O **danazol** (ver adiante) é um esteroide sintético que inibe a liberação de GnRH e, conseqüentemente, de gonadotrofinas (FSH e LH). O **clomifeno** é antagonista de estrógenos que estimula a liberação de gonadotrofinas pela inibição dos efeitos da retroalimentação negativa de estrógenos endógenos; é usado para tratar a infertilidade (ver anteriormente e Fig. 34.5).

O GnRH sintético é chamado de **gonadorrelina**. Números análogos de GnRH, tanto agonistas como antagonistas, têm sido sintetizados. **Busserrelina**, **leuprorrelina**, **goserrelina** e **nafarrelina** são agonistas, o último sendo 200 vezes mais potente que o GnRH endógeno.

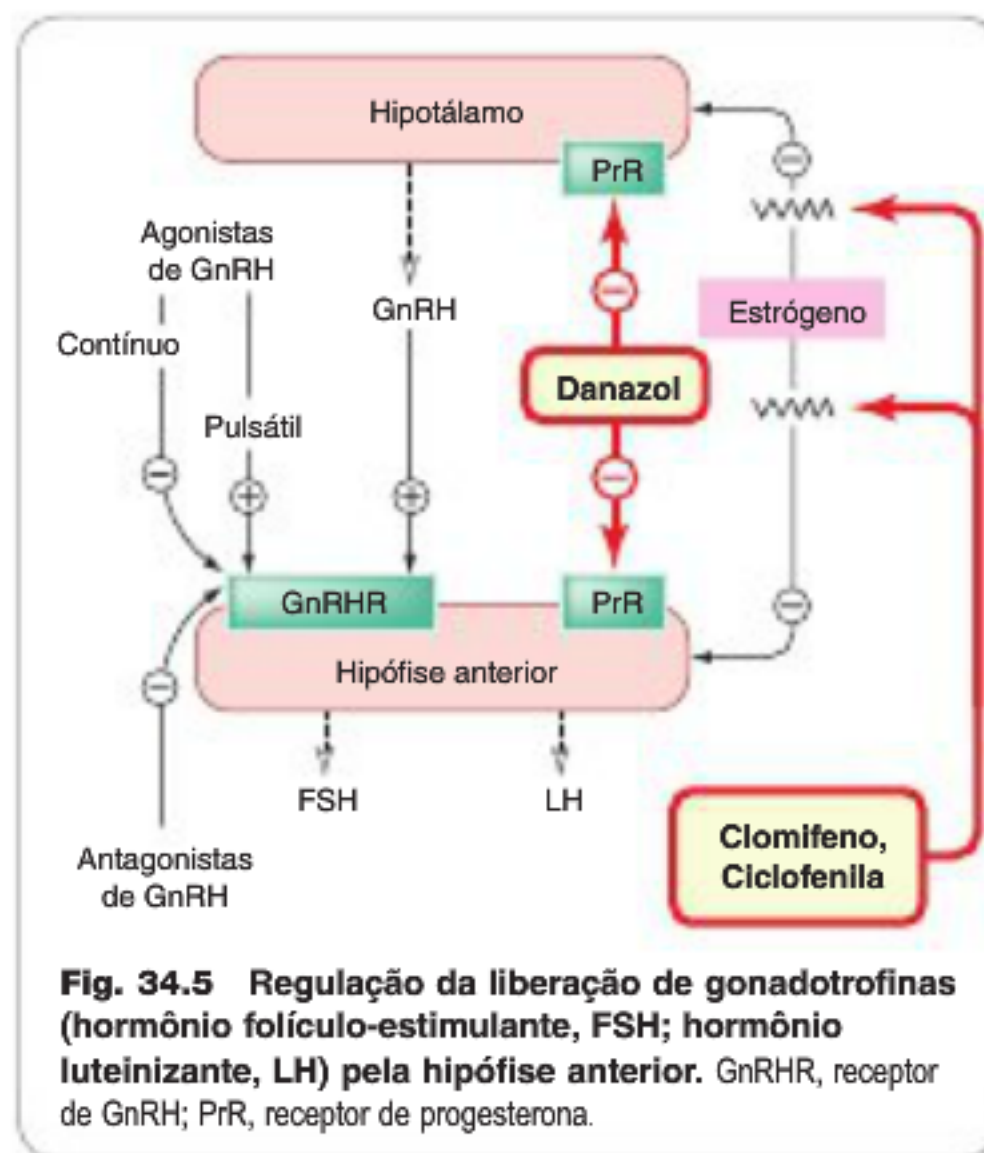


Fig. 34.5 Regulação da liberação de gonadotrofinas (hormônio folículo-estimulante, FSH; hormônio luteinizante, LH) pela hipófise anterior. GnRHR, receptor de GnRH; PrR, receptor de progesterona.

Uso clínico e farmacocinética

Os agonistas de hormônios liberadores de gonadotrofina, administrados por infusão subcutânea em pulsos para mimetizar a secreção fisiológica de GnRH, estimulam a liberação de gonadotrofina (Fig. 34.5) e induzem a ovulação. Eles são absorvidos intactos após administração nasal (Cap. 8). O uso contínuo, por inalação (*spray*) nasal ou como preparações injetáveis, estimula a liberação de gonadotrofina transitoriamente, mas paradoxalmente inibe a liberação de gonadotrofinas (Fig. 34.5), por causa da infrarregulação (dessensibilização) dos receptores de GnRH na hipófise. Os análogos de GnRH são administrados dessa forma para causar supressão gonadal em várias condições dependentes de hormônio sexual, incluindo cânceres de próstata e de mama, endometriose (tecido endometrial fora da cavidade uterina) e fibrose uterina avançada. A administração contínua e não pulsátil inibe a espermatogênese e a ovulação, aumentando a possibilidade (que está sob investigação) de que análogos de GnRH poderiam ser usados facilmente como contraceptivos. Os agonistas de GnRH são usados por especialistas no tratamento da infertilidade, não para estimular a ovulação (que é alcançada usando-se as preparações de gonadotrofinas), mas para suprimir a hipófise antes da administração de FSH e HCG (ver adiante). Esperava-se, no início, que os antagonistas de GnRH fossem úteis para a contracepção, mas isso não ocorreu.

Efeitos adversos dos análogos de GnRH

Os efeitos adversos de agonistas de GnRH em mulheres, por exemplo, rubor, ressecamento vaginal e perda óssea, resultam do hipoestrogenismo. O estímulo inicial da secreção de gonadotrofina no princípio do tratamento pode causar a piora transitória da dor de metastases ósseas nos homens com câncer de próstata; por isso, o tratamento é iniciado somente após o paciente ter recebido um antagonista de receptor de andrógeno, tal como a **flutamida** (ver anteriormente e Cap. 55).

²Doses muito diferentes são usadas para várias condições: por exemplo, 2 mg/dia para acne, 100 mg/dia para hipersexualidade e 300 mg/dia para o câncer de próstata.

DANAZOL

Ações e farmacocinética

O **danazol** inibe a secreção de gonadotrofina (especialmente no ápice da metade do ciclo) e consequentemente reduz a síntese de estrógeno no ovário (Fig. 34.5). Nos homens, ele reduz a síntese de andrógeno e a espermatogênese. Ele tem atividade androgênica, é ativo por via oral, e é metabolizado pelo fígado.

O danazol é usado em condições dependentes de hormônio que incluem endometriose, displasia mamária e ginecomastia. Um uso específico adicional é para reduzir as crises de edema no angioedema hereditário (Cap. 27).

Os efeitos adversos são comuns e incluem alterações gastrintestinais, ganho de peso, retenção de líquido, vertigem, sintomas da menopausa, câimbras musculares e dores de cabeça. O danazol é virilizante em mulheres.

GONADOTROFINAS E ANÁLOGOS

As gonadotrofinas (FSH, LH e HCG) são glicoproteínas produzidas e secretadas pela adeno-hipófise (Cap. 32) ou pelo córion e placenta. Grandes quantidades de gonadotrofinas estão presentes na urina da mulher após a menopausa, nas quais o estrógeno não exerce mais inibição da retroalimentação na hipófise, a qual, consequentemente, passa a secretar grandes quantidades de FSH e LH.³ O córion e a placenta secretam HCG.

Preparações

As gonadotrofinas são extraídas da urina de mulheres grávidas (HCG) ou após a menopausa (gonadotrofinas da menopausa humana, que contêm mistura de FSH e LH). O FSH recombinante (**folitropina**) e o LH (**lutropina**) também estão disponíveis.

Farmacocinética e uso clínico

Preparações de gonadotrofinas são administradas por injeções. Elas são usadas para tratar a infertilidade causada pela perda da ovulação como resultado do hipopituitarismo, ou após a falha do tratamento com **clomifeno**; elas são também usadas por especialistas para induzir a ovulação e permitir sua coleta para fertilização *in vitro*. Para esse uso, a gonadotrofina é geralmente administrada após ter sido suprimida a secreção endógena de FSH e LH (ver anteriormente). As gonadotrofinas, às vezes, são usadas em homens com infertilidade causada por baixa contagem de espermatozoides como resultado do hipogonadismo hipogonadotrófico (alteração algumas vezes acompanhada de anosmia permanente, isto é, perda do olfato). (É claro que gonadotrofinas não funcionam em pacientes cuja contagem baixa de espermatozoides é o resultado de falência testicular primária.) A HCG tem sido usada para estimular a síntese de testosterona em meninos com puberdade retardada, mas, geralmente, prefere-se a testosterona.

FÁRMACOS UTILIZADOS PARA CONTRACEPÇÃO

CONTRACEPTIVOS ORAIS

Existem dois tipos principais de contraceptivos orais:

1. Combinações de um estrógeno com uma progesterona (a pílula combinada).

³Isso forma a base do teste sanguíneo padrão, a determinação das concentrações plasmáticas de LH/FSH, para confirmar se uma mulher encontra-se na fase de pós-menopausa.

Hormônio liberador de gonadotrofina e gonadotrofinas



- O hormônio liberador de gonadotrofina é um decapeptídeo; a **gonadorrelina** é a forma sintética. A **nafarrelina** é um análogo potente.
- Administrados de forma pulsátil, eles estimulam a liberação de gonadotrofina; administrados continuamente, eles a inibem.
- As gonadotrofinas, hormônio folículo-estimulante e hormônio luteinizante são glicoproteínas.
- Preparações de gonadotrofinas (p. ex., gonadotrofina coriônica) são usadas para tratar a infertilidade causada pela perda da ovulação.
- O **danazol** é uma progesterona modificada que inibe a produção de gonadotrofinas por ação no hipotálamo e na hipófise anterior.

2. Somente progesterona (pílula apenas com progesterona).

A PÍLULA COMBINADA

A pílula contraceptiva oral combinada é extremamente eficaz, pelo menos na ausência de doença intercorrente e de tratamento com fármacos com os quais, potencialmente, possa interagir (ver adiante). O estrógeno que, na maioria das vezes, é combinado nessas preparações (pílulas de segunda geração)⁴ é o **etinilestradiol**, apesar de algumas poucas preparações conterem o **mestranol**. A progesterona pode ser **noretisterona**, **levonorgestrel**, **etinodiol**, ou — em pílulas de “terceira geração” — **desogestrel** ou **gestodeno**, que são mais potentes, possuem menos ação androgênica e causam poucas mudanças no metabolismo de lipoproteínas, mas que, provavelmente, possuem risco maior de tromboembolia que as preparações de segunda geração. O conteúdo de estrógeno é, geralmente, 20-50 µg de etinilestradiol ou seu equivalente, e a preparação é escolhida com conteúdos baixíssimos de estrógenos e progesterona, que são bem tolerados e oferecem bom controle do ciclo em determinadas mulheres. Essa pílula combinada é tomada por 21 dias consecutivos, seguidos de 7 dias sem pílula, o que causa sangramento. Os ciclos normais de menstruação começam logo após a descontinuação do tratamento, e a perda permanente da fertilidade (que pode ser resultado de menopausa precoce, e não consequência do uso por longo tempo da pílula contraceptiva) é rara.

O modo de ação consiste em:

- O estrógeno inibe a secreção de FSH, via retroalimentação negativa na adeno-hipófise, e, assim, suprime o desenvolvimento do ciclo ovariano.
- A progesterona inibe a secreção de LH e, assim, previne a ovulação; ela também estimula a produção de muco cervical menos suscetível à passagem do espermatozoide.
- Estrógeno e progesterona agem combinadamente para alterar o endométrio de tal forma a evitar a implantação.

Eles podem também interferir nas contrações coordenadas do colo, útero e tubas uterinas que facilitam a fertilização e a implantação.

⁴Nos anos de 1970, a primeira geração de pílulas, contendo mais de 50 µg de estrógeno, revelaram estar associadas a risco aumentado de trombose venosa profunda e embolismo pulmonar.

Centenas de milhões de mulheres em todo o mundo têm usado esse método desde a década de 1960, e, em geral, a pílula combinada constitui método seguro e eficaz de contracepção. Há benefícios para a saúde distintos ao tomar a pílula (ver adiante), e os efeitos adversos graves são raros. Entretanto, certos efeitos adversos de menor importância constituem desvantagens para seu uso, e várias questões importantes necessitam ser consideradas.

Efeitos adversos comuns

Os efeitos adversos comuns são:

- ganho de peso, retenção de fluido ou efeito anabólico, ou ambos
- pouca náusea, rubor, tontura, depressão e irritabilidade
- mudanças na pele (p. ex., acne e/ou aumento na pigmentação)
- amenorreia de duração variável na cessação da ingestão da pílula.

Questões que precisam ser consideradas

Existe risco aumentado de doença cardiovascular (doença tromboembólica venosa, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral)? Com pílulas de segunda geração (conteúdo de estrógeno menor que 50 µg), o risco de tromboembolia é pequeno (incidência de cerca de 15 por 100.000 usuários por ano, em comparação com cinco em 100.000 não usuários por ano, ou 60 episódios de tromboembolismo por 100.000 grávidas). O risco é muito maior em subgrupos com fatores adicionais, tais como fumantes (que aumentam o risco substancialmente) e o uso continuado da pílula, especialmente em mulheres acima de 35 anos de idade. Para preparações contendo progesterona de terceira geração, **desogestrel** ou **gestodeno**, a incidência de tromboembolia é cerca de 25 por 100.000 usuários por ano, o que é ainda um risco pouco elevado, comparado com o risco de tromboembolismo na gravidez indesejada. Em geral, mesmo com fatores de risco externos, por exemplo, tabagismo, hipertensão e obesidade, que já tenham sido identificados, os contraceptivos orais combinados têm-se mostrado seguros para a maioria das mulheres na maior parte da sua vida reprodutiva.

O risco de câncer é afetado? O risco de câncer ovariano e endometrial é *reduzido*.

A pressão sanguínea aumenta? Aumento acentuado na pressão arterial ocorre em pequena porcentagem de mulheres, logo após o início do tratamento com pílula contraceptiva oral combinada. Isso está associado ao aumento no angiotensinogênio circulante e desaparece quando o tratamento é suspenso. A pressão sanguínea é, por isso, monitorada cuidadosamente quando o tratamento com contraceptivo oral é iniciado, e um contraceptivo alternativo o substituirá se necessário.

Efeitos benéficos

A pílula combinada diminui acentuadamente os sintomas menstruais, tais como períodos irregulares e sangramento intermenstrual. A anemia por deficiência de ferro e a tensão pré-menstrual são reduzidas, como também as doenças benignas da mama, a fibrose uterina e os cistos funcionais dos ovários. A gravidez indesejada, que apresenta taxa de mortalidade materna de um para 10.000 em países desenvolvidos, e de um para 150 na África, é evitada.

PÍLULA SÓ COM PROGESTERONA

Os fármacos usados nas pílulas só com progesterona incluem **noretisterona**, **levonorgestrel** ou **etinodiol**. A pílula é tomada sem interrupção. O mecanismo de ação ocorre primariamente sobre o muco cervical, que se torna inviável para o esperma. A progesterona, provavelmente, também impede a implantação através de seu efeito sobre o endométrio, e sobre a motilidade e as secreções das tubas uterinas (ver anteriormente).

Efeitos potenciais benéficos e adversos

Os contraceptivos só com progesterona oferecem alternativa viável para a pílula combinada em algumas mulheres nas quais o estrógeno está contraindicado, e são viáveis para mulheres cuja pressão sanguínea aumenta de forma exagerada durante o tratamento com estrógeno. Entretanto, seus efeitos contraceptivos são menos confiáveis que aqueles da pílula combinada, e, perdendo-se uma dose, pode ocorrer a concepção. Alterações da menstruação (especialmente sangramento irregular) são comuns. Apenas pequena proporção de mulheres usa essa forma de contracepção, por isso dados da segurança por longos períodos são menos confiáveis que com a pílula combinada.

Farmacocinética dos anticoncepcionais orais: interações farmacológicas

Os contraceptivos orais só com progesterona e combinados são metabolizados pelas enzimas citocromo P450 hepáticas. Dado que a dose efetiva mínima de estrógeno é usada (de certa forma para evitar o risco excessivo de tromboembolia), qualquer aumento de sua depuração pode resultar em falha do contraceptivo, e ainda fármacos que induzem enzimas podem ter esse efeito não apenas pelo combinado, mas também para as pílulas só com progesterona. Tais fármacos incluem (*por excelência*) a **rifampicina** e a **rifabutina**, assim como a **carbamazepina**, a **fenitoína** e outros. A reciclagem entero-hepática de estrógeno foi mencionada anteriormente. Antibióticos de amplo espectro, tais como a **amoxicilina**, podem alterar isso pela modificação da microbiota intestinal, e causam a falha da pílula combinada. Isso não ocorre com pílulas só com progesterona.

Contraceptivos orais



A pílula combinada

- A pílula combinada contém um estrógeno e um progestágeno. Ela é tomada por 21 dias consecutivos a cada 28 dias.
- Modo de ação: o estrógeno inibe a liberação do hormônio folículo-estimulante e, desse modo, o desenvolvimento do folículo; a progesterona inibe a liberação do hormônio luteinizante e, assim, a ovulação, e estimula a produção de um muco cervical inóspito para o esperma; juntos, eles mantêm o endométrio inapto para a implantação.
- Desvantagens: podem ocorrer ganho de peso, náusea, mudanças de humor e pigmentação da pele.
- Efeitos adversos sérios são raros. Uma pequena proporção de mulheres desenvolve hipertensão reversível; há evidência a favor e contra o risco de câncer de mama. Existe um pequeno aumento do risco de tromboembolia com pílulas de terceira geração.
- São observados vários efeitos benéficos, não apenas para evitar a gravidez não desejada, que, por si só, está associada a risco não desprezível para a saúde.

A pílula apenas com progesterona

- A pílula apenas com progesterona é tomada continuamente. Ela difere da pílula combinada no efeito contraceptivo, que é menos eficaz, e é principalmente o resultado da alteração do muco cervical. O sangramento irregular é comum.

OUTROS ESQUEMAS DE FÁRMACOS UTILIZADOS PARA CONTRACEPÇÃO

CONTRACEPÇÃO PÓS-COITO (DE EMERGÊNCIA)

A administração oral de **levonorgestrel**, sozinho ou combinado com estrógeno, é efetiva se realizada dentro de 72 horas do intercurso não protegido, e repetida 12 horas mais tarde. A náusea e o vômito são comuns (e, então, as pílulas podem ser perdidas: pílulas de reposição podem ser tomadas com algum antiemético, tal como a **domperidona**). A inserção de um dispositivo intrauterino é mais eficaz que métodos hormonais, e funciona até 5 dias após o coito.

CONTRACEPÇÃO DE AÇÃO PROLONGADA SÓ COM PROGESTERONA

A **medroxiprogesterona** pode ser administrada intramuscularmente como contraceptivo. Isso é efetivo e seguro. Entretanto, as irregularidades menstruais são comuns, e a infertilidade pode persistir por muitos meses após cessar o tratamento.

O **levonorgestrel** implantado subcutaneamente em cápsulas não biodegradáveis é usado por aproximadamente três milhões de mulheres em todo o mundo. Essa via de administração evita o metabolismo de primeira passagem. As cápsulas liberam seu conteúdo de progesterona lentamente por 5 anos. O sangramento irregular e a dor de cabeça são comuns.

Uma peça intrauterina impregnada por levonorgestrel tem ação contraceptiva por 35 anos.

O ÚTERO

As respostas fisiológicas e farmacológicas do útero variam em estágios diferentes do ciclo menstrual e durante a gravidez.

A MOTILIDADE DO ÚTERO

O músculo uterino contrai-se ritmicamente, tanto *in vivo* quanto *in vitro*, e suas contrações originam-se em si mesmo. As células miométriais da região fúndica agem como marca-passo e aumentam os potenciais de ação conduzidos. A atividade eletrofisiológica das células marca-passo é regulada pelos hormônios sexuais.

O útero humano não grávidico contrai-se espontaneamente, mas pouco durante a primeira parte do ciclo, e mais fortemente durante a fase luteínica e durante a menstruação. Os movimentos uterinos são diminuídos no início da gravidez, porque o estrógeno, potencializado pela testosterona, hipertrofia as células miométriais. Isso suprime as contrações espontâneas. Entretanto, em direção ao final da gravidez, as contrações recomeçam; estas aumentam em força e frequência, e tornam-se completamente coordenadas durante o parto. O fluxo nervoso para o útero inclui os componentes simpáticos excitatórios e inibitórios: a epinefrina, agindo nos receptores β_2 -adrenérgicos, inibe as contrações uterinas, enquanto a norepinefrina, agindo nos receptores α -adrenérgicos, estimula a contração.

FÁRMACOS QUE ESTIMULAM O ÚTERO

Fármacos que estimulam o útero grávidico e são importantes na obstetrícia incluem a **ocitocina**, a **ergometrina** e as **prostaglandinas**.

OCITOCINA

Como explicado no Capítulo 32, a ocitocina, um hormônio neuro-hipofisário (um octapeptídeo), regula a atividade mio-metrial. A liberação de ocitocina é estimulada pela dilatação

cervical e pela sucção, mas seu papel no parto não está completamente elucidado.

A ocitocina contrai o útero. O estrógeno induz a síntese dos receptores de ocitocina e, conseqüentemente, o útero a termo é altamente sensível a esse hormônio. Administrada em infusões intravenosas baixas para induzir o trabalho de parto, a ocitocina causa contrações coordenadas regulares que migram do fundo para a cérvix. Tanto a amplitude quanto a frequência dessas contrações estão relacionadas com a dose: o útero relaxa completamente entre as contrações, com a infusão de doses baixas. As doses maiores, administradas posteriormente, aumentam a frequência das contrações, e há relaxamento incompleto entre elas. As doses mais elevadas ainda causam contrações sustentáveis, que interferem no baixo fluxo sanguíneo através da placenta e causam sofrimento fetal e morte.

A ocitocina contrai as células mioepiteliais na glândula mamária, o que causa o “jato de leite” — expressão de leite pelos alvéolos e ductos. Ela também tem ação vasodilatadora. Fraca ação antidiurética pode resultar em retenção de água, que pode ser problemática em pacientes com doenças cardíacas e renais, ou com pré-eclâmpsia.⁵ A ocitocina e os receptores de ocitocina também são encontrados no cérebro, particularmente no sistema límbico, e acredita-se que desempenhem algum papel no acasalamento e no comportamento paterno.

O uso clínico das ocitocinas sintéticas é mostrado no quadro.

A ocitocina pode ser administrada por injeções intravenosas ou intramusculares, mas é usada principalmente por infusões intravenosas. Ela é inativada pelo fígado e pelos rins, e pela ocitocinase placentária circulante.

Os efeitos adversos da ocitocina incluem hipotensão dose-dependente, devido à vasodilatação, com taquicardia reflexa associada. Seu efeito semelhante ao do hormônio antidiurético na eliminação de água pelos rins causa retenção de água e, a menos que a ingestão da mesma seja diminuída, conseqüentemente hiponatremia.

ERGOMETRINA

O esporão do centeio ou *ergot* (*Claviceps purpurea*) é um fungo que cresce no centeio e contém variedade surpreendente de substâncias farmacologicamente ativas (Cap. 15). O envenenamento por *ergot*, antigamente muito comum, era frequentemente associado ao aborto. Em 1935, a **ergometrina** foi isolada e reconhecida como o princípio ocitócico do *ergot*.

A ergometrina contrai o útero humano. Essa ação depende em parte do estado contrátil do órgão. No útero contraído (estado normal após a expulsão do feto), a ergometrina tem relativamente pouco efeito. Entretanto, se o útero está relaxado inapropriadamente, a ergometrina inicia forte contração, reduzindo assim o sangramento pelo leito placentário (a superfície rugosa de onde a placenta se destacou). A ergometrina também tem ação vasoconstritora moderada.

Não se conhece o mecanismo de ação da ergometrina sobre o músculo liso. É possível que ela atue parcialmente nos receptores α -adrenérgicos, como o alcaloide relacionado com a ergotamina (Cap. 14), e, parcialmente, nos receptores de 5-hidroxitriptamina.

O uso clínico da ergometrina é mostrado no quadro.

A ergometrina pode ser usada por via oral, intramuscular ou intravenosa. Ela apresenta início de ação muito rápido, e seu efeito dura de 3-6 horas.

A ergometrina pode produzir vômito, provavelmente por efeito nos receptores D_2 de dopamina nos quimiorreceptores da zona do gatilho (Fig. 29.5). Podem ocorrer também

⁵Eclâmpsia é uma condição patológica (envolvendo, entre outras coisas, pressão sanguínea elevada, edema e convulsões) que ocorre em mulheres grávidas.

vasoconstrição, com aumento na pressão sanguínea associada a náusea, visão turva e dor de cabeça, bem como vasoespasmos de artérias coronárias, resultando em angina.

PROSTAGLANDINAS

As prostaglandinas são estudadas em detalhe no Capítulo 17. O endométrio e o miométrio têm capacidade substancial de sintetizar prostaglandinas, particularmente na segunda fase, proliferativa, do ciclo menstrual. A prostaglandina (PG) $F_{2\alpha}$ é gerada em grandes quantidades e tem sido implicada na necrose isquêmica do endométrio que precede a menstruação (embora tenha relativamente pouca ação vasodilatadora nos principais vasos sanguíneos humanos, em contraste com algumas espécies de mamíferos). As prostaglandinas vasodiladoras, PGE_2 e PGI_2 (prostaciclina), são também geradas pelo útero.

Em adição às suas propriedades vasoativas, as prostaglandinas E e F contraem tanto o útero não gravídico como o gravídico. A sensibilidade do músculo uterino às prostaglandinas aumenta durante a gestação. Sua função no parto não está completamente entendida, mas como os inibidores de ciclo-oxigenase podem retardar o trabalho de parto (ver adiante), elas provavelmente possuem algum papel.

As prostaglandinas também desempenham papel nas duas principais doenças da menstruação: dismenorreia (menstruação muito dolorosa) e menorragia (perda excessiva de sangue). A dismenorreia está associada à produção aumentada de PGE_2 e $PGF_{2\alpha}$; anti-inflamatórios não esteroidais, que inibem a biossíntese de prostaglandinas (Cap. 26), são usados para tratar a dismenorreia. A menorragia, na ausência de patologia uterina, pode ser causada pela combinação de vasodilatação aumentada e homeostasia reduzida. A produção aumentada de PGI_2 pelo útero (que inibe a agregação plaquetária) poderia prejudicar a homeostasia, assim como causar vasodilatação. Os anti-inflamatórios não esteroidais (p. ex., ácido mefenâmico) são usados para tratar a menorragia, assim como a dismenorreia.

Preparações de prostaglandinas

As séries de prostaglandinas E e F promovem contrações coordenadas no corpo do útero gravídico, enquanto produzem relaxamento da cérvix. As prostaglandinas E e F causam certamente o aborto nas fases inicial e intermediária da gravidez, ao contrário da ocitocina, que, geralmente, não causa expulsão dos conteúdos uterinos nesses estágios. As prostaglandinas usadas na obstetrícia são a **dinoprostona** (PGE_2), a **carboprost** (15-metil $PGF_{2\alpha}$) e a **gemeprost** ou o **misoprostol** (análogos da PGE_1). A dinoprostona pode ser administrada por via intravaginal, em gel, ou em comprimidos, ou por via extra-amniótica, em solução. A carboprost é administrada por injeção intramuscular profunda. A gemeprost e o misoprostol são administrados por via intravaginal.

Efeitos adversos

Os efeitos adversos incluem dor uterina, náusea e vômito, que ocorrem em cerca de 50% das pacientes, quando os fármacos são usados como abortivos. A dinoprost pode causar colapso cardiovascular se alcançar a circulação após injeção intramniótica. Pode ocorrer flebite no local da infusão intravenosa. Quando combinada com a mifepristona, antagonista da progesterona que sensibiliza o útero às prostaglandinas, doses baixas dessas prostaglandinas (p. ex., do misoprostol) podem ser usadas para interromper a gravidez, e seus efeitos secundários são reduzidos.

Ver o quadro clínico para os usos clínicos das prostaglandinas.

FÁRMACOS QUE INIBEM A CONTRAÇÃO UTERINA

Os agonistas seletivos de receptores β_2 -adrenérgicos, tais como a **ritodrina** ou o **salbutamol**, inibem as contrações

Usos clínicos dos fármacos que agem no útero



Estimulantes miométricos (ocitócicos)

- A **ocitocina** é usada para *induzir ou aumentar o trabalho de parto* quando o músculo uterino não está funcionando adequadamente. Ela também pode ser usada para tratar a *hemorragia pós-parto*.
- A **ergometrina** pode ser usada para tratar a *hemorragia pós-parto*. A **carboprost** pode ser usada se a paciente não responde à ergometrina.
- Uma preparação contendo ocitocina e ergometrina é usada para controlar o terceiro estágio do trabalho de parto; os dois agentes juntos podem também ser usados, antes da cirurgia, para controlar o sangramento devido ao aborto incompleto.
- A **dinoprostona** administrada por via extra-amniótica é usada tardiamente (segundo trimestre) para o *aborto terapêutico*; administrada como gel vaginal, ela é usada para amadurecimento cervical e indução do trabalho de parto.
- A **gemeprost**, administrada como óvulos vaginais, seguida de **mifepristona**, é usada como uma alternativa médica para o *desencadeamento cirúrgico da gravidez* (acima dos 63 dias de gestação).

Relaxantes miométricos

- Agonistas de receptores β -adrenérgicos (p. ex., **ritodrina**) são usados para retardar o *trabalho de parto*.
- A **atosibana** (antagonista de ocitocina) também retarda o trabalho de parto pré-termo.

espontâneas ou as induzidas pela ocitocina no útero gravídico. Esses relaxantes uterinos são usados em pacientes selecionados para prevenir o trabalho de parto prematuro que ocorre entre 22 e 33 semanas de gestação em forma de gravidez não complicada. Esses agentes podem retardar o parto em 48 horas, tempo que pode ser usado para administrar glicocorticoides para a mãe, tanto quanto para maturar os pulmões do bebê, reduzindo o desconforto respiratório neonatal. Tem sido difícil demonstrar que qualquer um dos fármacos usados para retardar o trabalho de parto melhora o resultado final para o bebê. Os riscos para a mãe, especialmente edema pulmonar, aumentam após 48 horas, e a resposta miométrica é reduzida; por isso, o tratamento prolongado é evitado. Os inibidores de ciclo-oxigenase (p. ex., **indometacina**) inibem o trabalho de parto, mas seu uso pode causar problemas no bebê, incluindo disfunção renal e retardo do fechamento do ducto arterioso, ambos influenciados pelas prostaglandinas endógenas.

Um antagonista do receptor de ocitocina, a **atosibana**, promove alternativa para um agonista dos receptores β_2 -adrenérgicos. Ela é administrada em *bolus* intravenoso, seguida de infusão intravenosa, por não mais do que 48 horas. Os efeitos adversos incluem vasodilatação, náusea, vômito e hiperglicemia.

DISFUNÇÃO ERÉTIL

A função erétil depende de interações complexas entre fatores fisiológicos e psicológicos. A ereção é causada pelo relaxamento nas artérias e arteríolas que suprem o tecido

Fármacos que atuam sobre o útero



- Por ocasião do parto, a **ocitocina** provoca contrações uterinas coordenadas e regulares, seguidas, cada uma delas, de relaxamento; a **ergometrina**, um alcaloide do esporão do ergot, provoca contrações uterinas com aumento do tônus basal. A **atosibana**, um antagonista da ocitocina, retarda o trabalho de parto.
- Os análogos das prostaglandinas (PG), como, por exemplo, a **dinoprostona** (PGE_2) e a **dinoprost** ($PGE_{2\alpha}$), contraem o útero grávidico, porém relaxam o colo uterino. Os inibidores da ciclo-oxigenase inibem a síntese de PG e retardam o trabalho de parto. Além disso, aliviam os sintomas da dismenorreia e da menorragia.
- Os agonistas dos receptores β_2 -adrenérgicos (p. ex., **ritodrina**) inibem as contrações tanto espontâneas quanto induzidas pela ocitocina no útero grávidico.

erétil. Esse aumenta o fluxo sanguíneo peniano; o consequente aumento do enchimento sinusoidal comprime as vênulas, ocluindo a saída do fluxo venoso e causando a ereção. Durante o intercurso sexual, a contração reflexa dos músculos isquiocavernosos comprime a base dos corpos cavernosos, e a pressão intracavernosa pode alcançar várias centenas de milímetros de mercúrio durante essa fase da ereção rígida. A inervação do pênis inclui nervos autonômicos e somáticos. O óxido nítrico é provavelmente o principal mediador da ereção e é liberado tanto por nervos nitrérgicos como pelo endotélio (Cap. 20; Fig. 20.6).

A função erétil é adversamente afetada por muitos fármacos terapêuticos (incluindo os principais agentes antipsicóticos, antidepressivos e anti-hipertensivos), e as próprias doenças psiquiátricas e vasculares (especialmente se essa causa disfunção endotelial) podem causar disfunção erétil, a qual é comum em homens de meia-idade e idosos, mesmo que eles não tenham problemas psiquiátricos ou cardiovasculares.⁶ Existem várias causas orgânicas, incluindo hipogonadismo (ver adiante), hiperprolactinemia (Cap. 32), doença arterial e causas variadas de neuropatia (a mais comum é o diabetes), mas, frequentemente, nenhuma causa orgânica é identificada.

No decorrer dos séculos, tem havido comércio extraordinário utilizando determinadas partes de diversos seres vivos que tinham a infelicidade de ter alguma semelhança fantástica com a genitália humana, com a crença patética de que seu consumo teria a capacidade de restaurar a virilidade ou atuar como afrodisíaco (*i. e.*, um fármaco que estimula a libido). O álcool (Cap. 48) "provoca o desejo, mas acaba com o desempenho", e a maconha (Cap. 18) também pode liberar as inibições e, provavelmente, tem o mesmo efeito. A **ioimbina** (um antagonista de um receptor α_2 -adrenérgico; Cap. 14) pode ter algum efeito positivo nesse sentido, mas os testes realizados mostraram-se inconclusivos. A **apomorfina** (agonista da dopamina; Cap. 38) causa ereções em humanos, assim como em roedores, quando injetada subcutaneamente, mas é poderoso emético, efeito que é, geralmente, lembrado como socialmente inaceitável nesse contexto. Com relação a essa desvantagem mais óbvia, uma preparação sublingual

foi licenciada para a disfunção erétil.⁷ Afirmar-se que a náusea desaparece com o uso contínuo do fármaco.

O quadro, geralmente negativo, mudou quando foram descobertos fármacos vasodilatadores injetados diretamente no corpo cavernoso, que causavam a ereção peniana. A **papaverina** (Cap. 22), se necessário com adição de **fentolamina**, foi usada nessa via. A via de administração não é aceitável para a maioria dos homens; todavia, os diabéticos, em particular, frequentemente não se assustam com agulhas, e esse enfoque foi uma verdadeira dádiva para a maioria desses pacientes. A **PGE₁** (**alprostadil**) é frequentemente combinada com outros vasodilatadores, quando administrada por via intracavernosa. Ela pode também ser administrada por via transuretral, como alternativa (embora esse método também seja pouco romântico) para a injeção. Efeitos adversos de todos esses fármacos incluem priapismo, que não representa problema trivial. O tratamento consiste em aspiração do sangue (usando técnica estéril) e, se necessário, administração intracavernosa cuidadosa de um vasoconstritor, como a **fenilefrina**. Preparações intracavernosas e transuretrais são ainda viáveis, mas substâncias usadas por via oral, como inibidores de fosfodiesterase ativos são atualmente os fármacos de escolha.

INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE TIPO V

A **sildenafil**, o primeiro inibidor seletivo da fosfodiesterase tipo V (Caps. 20 e 22), foi descoberta acidentalmente como influenciador da função erétil.⁸ A **tadalafil** e a **ildenafil** são também inibidores de fosfodiesterase tipo V, licenciados para tratar a disfunção erétil. A tadalafil age por mais tempo que a sildenafil. Em contraste com os vasodilatadores cavernosos, os inibidores de fosfodiesterase tipo V não causam a ereção independente do desejo sexual, mas aumentam a resposta erétil pelo estímulo sexual. Eles têm transformado o tratamento da disfunção erétil.

Mecanismo de ação

A fosfodiesterase V é a isoforma que inativa o GMPc. Os nervos nitrérgicos liberam óxido nítrico (ou um nitrosotiol a ele relacionado), que se difunde nas células musculares lisas, onde ativa a guanilil ciclase. O aumento resultante do GMPc citoplasmático medeia a vasodilatação via ativação da proteína quinase G (Fig. 4.10). Consequentemente, a inibição da fosfodiesterase V potencializa o efeito sobre o músculo liso vascular peniano do óxido nítrico derivado do endotélio dos nervos nitrérgicos, que são ativados pelo estímulo sexual (Fig. 34.6). Outros leitos vasculares são também afetados, sugerindo outros usos possíveis, notavelmente na hipertensão pulmonar (Cap. 22).

Aspectos farmacocinéticos e interações entre fármacos

As concentrações plasmáticas máximas da sildenafil ocorrem aproximadamente 30-120 minutos após doses orais e são retardadas pela ingestão de alimentos, por isso é ingerida 1 hora ou mais antes da atividade sexual. Ela é administrada em dose única, quando necessário. Ela é metaboli-

⁶Em testes controlados aleatórios, proporção significativa dos homens cujo tratamento foi interrompido devido à disfunção erétil estava recebendo o placebo.

⁷Ironicamente, porque a apomorfina era utilizada como "terapia de aversão" numa tentativa mal orientada de "curar" a homossexualidade, ao condicionar os indivíduos a associar estímulo homoerótico com náusea e vômito, durante a época não muito antiga em que a homossexualidade era classificada como doença psiquiátrica ("apenas apomorfina cura" - William Burroughs, *Naked Lunch*. Grove Press, 1966).

⁸A sildenafil foi, originalmente, criada para tratar angina, porém voluntários, nas fases iniciais dos testes, descreveram efeito em assuntos do coração em região anatômica francamente distinta da região precordial.

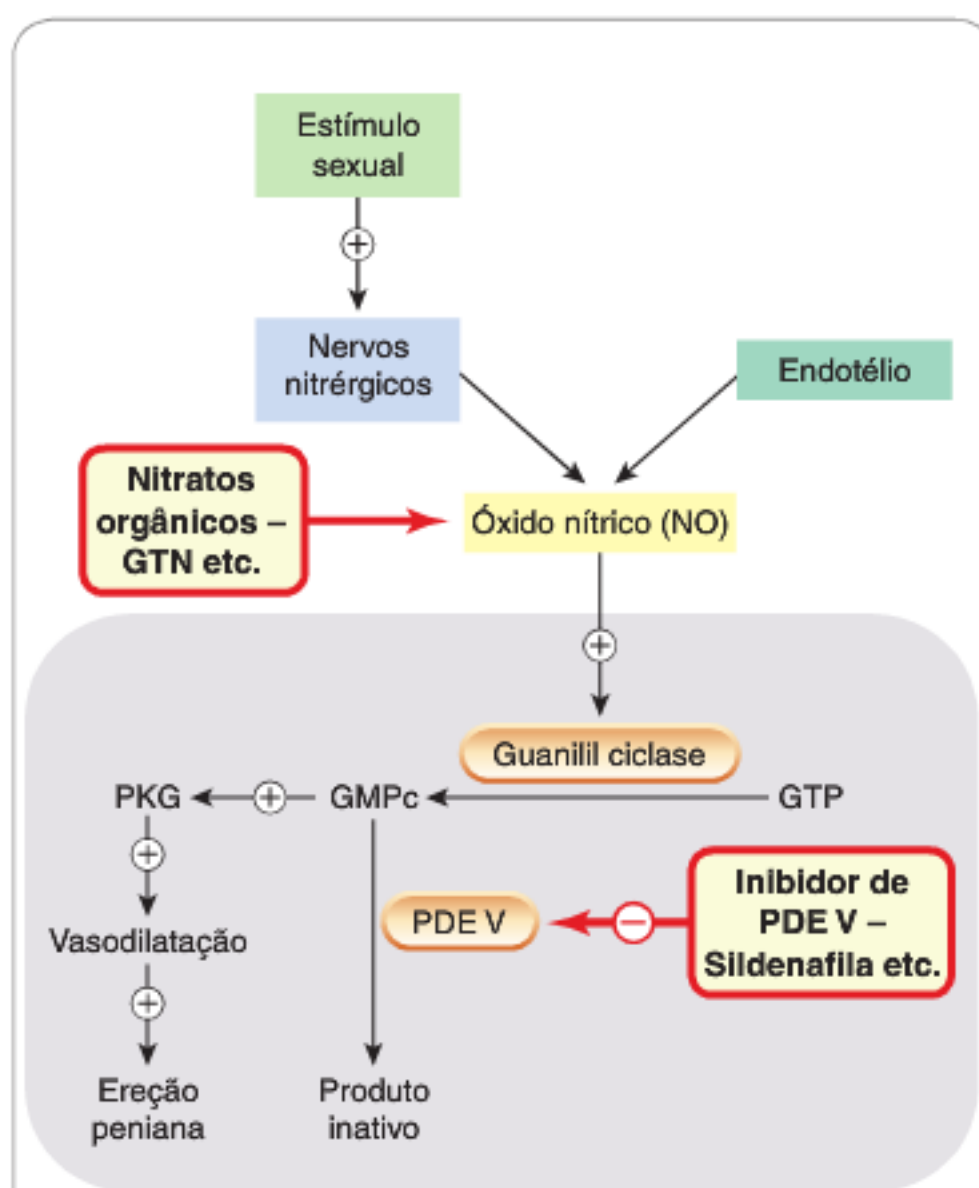


Fig. 34.6 Mecanismo dos inibidores da fosfodiesterase do tipo V (PDE V) sobre a ereção peniana, e da interação dos inibidores de PDE V com outros nitratos orgânicos. O grande retângulo cinza representa a célula da musculatura vascular lisa no corpo cavernoso. A estimulação sexual libera óxido nítrico (NO) dos nervos nitrérgicos e isso ativa a guanilil ciclase, elevando a produção de GMPc e, portanto, ativando a proteína quinase G (PKG), causando vasodilatação e ereção peniana. O GMPc é inativado pela PDE V, de modo que os inibidores da PDE V (p. ex., sildenafil) potencializam o NO e promovem a ereção peniana. O NO dos nitratos orgânicos, como o trinitrato de glicerila (GTN), também é potencializado, levando à vasodilatação generalizada e à hipotensão.

zada pela CYP3A4, que é induzida pela **carbamazepina**, **rifampicina** e **barbitúricos**, e inibida pela **cimetidina**, antibióticos macrolídeos, imidazolidinas antifúngicas, alguns agentes antivirais (como o **ritonavir**) e também o suco de toranja (Cap. 56). Esses fármacos podem, potencialmente, interagir com a sildenafil em consequência disso. A tadalafil tem meia-vida mais longa que a sildenafil, por isso pode ser tomada muito antes da atividade sexual. Interação farmacodinâmica clinicamente importante, comum a todos os inibidores de fosfodiesterase do tipo V, ocorre com todos os nitratos orgânicos,⁹ que trabalham através do aumento de GMPc (Cap. 20) e são, por isso, marcadamente potencializados pela sildenafil (Fig. 34.6). Consequentemente, o uso de nitrato, concomitantemente, incluindo o uso de **nicorandil**, contraindica o uso de qualquer inibidor de fosfodiesterase do tipo V.

Efeitos adversos

Muitos dos efeitos adversos dos inibidores de fosfodiesterase tipo V são causados pela vasodilatação de outros leitos vasculares; esses efeitos incluem hipotensão, rubor e dor de cabeça. Alterações visuais têm ocasionalmente sido descritas e é consenso que a sildenafil tem alguma ação na fosfodiesterase VI, que está presente na retina e é importante na visão. Os fabricantes avisam que a sildenafil não deve ser usada em pacientes com doenças degenerativas hereditárias da retina (tais como retinite pigmentar), por causa do risco teórico de contribuir com o agravamento da doença. A vardenafil é mais seletiva para a isoenzima tipo V do que a sildenafil (revisado por Doggrell, 2005), mas é também contraindicada em pacientes com doenças hereditárias na retina.

⁹Isso é importante, não somente para as pessoas que sofrem de angina e fazem uso de nitratos, como o gliceril trinitrato ou o mononitrato de isosorbida, de forma terapêutica ou profilática, e possuem risco de hipotensão devido à doença da artéria coronária, mas também para os indivíduos assintomáticos que fazem uso recreativo de nitrito de amila ("odorizadores"), devido ao seu efeito na musculatura pélvica.

REFERÊNCIAS E LEITURA ADICIONAL

Hormônios sexuais e seus controles

- Barrett-Connor, E., Mosca, L., Collins, P., et al., 2006. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N. Engl. J. Med.* 355, 125–137. (Redução do câncer de mama)
- Chen, Z., Yuhanna, I.S., Galcheva-Gargova, Z., et al., 1999. Estrogen receptor- α mediates the nongenomic activation of endothelial nitric oxide synthase by estrogen. *J. Clin. Invest.* 103, 401–406. (A ação vasodilatadora aguda do estrogênio pode envolver os receptores- α de estrogênio, localizados na membrana, em vez da via de receptores clássica intracelular)
- Gruber, C.J., Tschugguel, W., Schneeberger, C., Huber, J.C., 2002. Production and actions of estrogens. *N. Engl. J. Med.* 346, 340–352. (Revisão que enfoca os novos aspectos bioquímicos da ação do estrogênio – inclusive dos fitoestrógenos e dos moduladores seletivos de receptores de estrogênio – bem como os aspectos fisiológicos e clínicos)
- Huirne, J.A.F., Lambalk, C.B., 2001. Gonadotrophin-releasing hormone receptor antagonists. *Lancet* 358, 1793–1803. (Revisão que discute o potencial clínico dessa classe relativamente nova de fármacos)
- Olive, D.L., Pritts, E.A., 2001. Treatment of endometriosis. *N. Engl. J. Med.* 34, 266–275. (A revisão crítica das evidências existentes – que são escassas – forma a base de recomendações sensatas relativas ao tratamento da dor pélvica ou da infertilidade resultantes da endometriose com contraceptivos orais e agonistas do GnRH associados a uma terapia de tipo add-back à base de estrogênio e progestina)

- Rhoden, E.L., Morgentaler, A., 2004. Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. *N. Engl. J. Med.* 350, 482–492. (Revisão)

- Vogel, V., Constantino, J., Wickerman, L., et al., 2006. Effects of tamoxifen vs. raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes. *JAMA* 295, 2727–2741. (O raloxifeno apresenta eficácia semelhante ao tamoxifeno, com menos efeitos trombóticos)

Contraceptivos

- Djerassi, C., 2001. *This man's pill: reflections on the 50th birthday of the pill.* Oxford University Press, New York. (Registro de eventos científicos e autobiográficos escrito por um químico, com um profundo conhecimento sobre os esteroides, que trabalhou na "pílula" em seu começo na Syntex, no México, e que, a partir de então, continuou a refletir sobre a reprodução humana em um sentido biológico e biossocial amplo)

Aspectos da pós-menopausa

- Braunstein, G.D., Sundwall, D.A., Katz, M., et al., 2005. Safety and efficacy of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch. Intern. Med.* 165, 1582–1589. (Um adesivo com 300 mg/dia de testosterona aumentou o desejo sexual e a frequência da atividade sexual satisfatória e foi bem tolerado por mulheres que desenvolveram o transtorno de desejo sexual hipotivo após menopausa cirúrgica)

Davis, S.R., Dinatale, I., Rivera-Woll, L., Davison, S., 2005. Postmenopausal hormone therapy: from monkey glands to transdermal patches. *J. Endocrinol.* 185, 207–222. *(Revisa a história do conhecimento da menopausa e do desenvolvimento da terapia hormonal para queixas relativas ao climatério e resume as atuais evidências de benefícios e riscos específicos do tratamento hormonal)*

Hulley, S., Grady, D., Bush, T., et al., 1998. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 280, 605–613. *(Um total de 2.763 mulheres em período pós-menopausa que tinham sofrido um evento coronariano prévio foram separadas de modo aleatório em grupos para receber princípios ativos ou placebo e foram observadas durante um período médio de 4,1 anos. A incidência de infarto do miocárdio fatal foi similar nos dois grupos, apesar das alterações favoráveis nos níveis das lipoproteínas de baixa e alta densidade transportadoras de colesterol do grupo tratado com TRH. Houve aumento da incidência de tromboembolia venosa por um fator de 2,89 no grupo de tratamento ativo)*

Shifren, J.L., Braunstein, G.D., Simon, J.A., et al., 2000. Transdermal testosterone treatment in women with impaired sexual function after oophorectomy. *N. Engl. J. Med.* 343, 682–688. *(A testosterona transdérmica melhora a função sexual e o bem-estar psicológico de mulheres que foram submetidas à ooforectomia e à histerectomia)*

O útero

Norwitz, E.R., Robinson, J.N., Challis, J.R., 1999. The control of labor. *N. Engl. J. Med.* 341, 660–666. *(Revisão)*

Thornton, S., Vatish, M., Slater, D., 2001. Oxytocin antagonists: clinical and scientific considerations. *Exp. Physiol.* 86, 297–302. *(Revisa as razões para o uso de relaxantes uterinos no trabalho de parto prematuro, as evidências para a administração da atosibana, e o papel da ocitocina, da vasopressina e de seus receptores no início do trabalho de parto)*

Disfunção erétil

Andersson, K.-E., 2001. Pharmacology of penile erection. *Pharmacol. Rev.* 53, 417–450. *(Revisão acadêmica sobre a regulação central e periférica com abordagem muito ampla da farmacologia)*

Doggrell, S.A., 2005. Comparison of clinical trials with sildenafil, vardenafil and tadalafil in erectile dysfunction. *Expert Opin. Pharmacother.* 6, 75–84. *(A vardenafila apresenta uma eficácia similar à da sildenafil. Sua única vantagem consiste em não inibir a fosfodiesterase VI, o que altera a percepção das cores, um efeito colateral raro que às vezes ocorre com a sildenafil. A tadalafila tem uma duração de ação mais longa)*

Recursos úteis na web

<http://www.mhra.gov.uk/mhra/drugsafetyupdate>. *(Uma tabela útil que quantifica o risco de câncer [de mama, do endométrio, do ovário], tromboembolismo venoso, acidente vascular cerebral e doenças coronárias em relação à idade e à duração da TRH)*

Metabolismo ósseo

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Neste capítulo, consideraremos primeiramente o envolvimento celular e bioquímico no processo de remodelagem óssea e os vários hormônios e mediadores que regulam esse processo. Então, poderemos descrever os fármacos utilizados para o tratamento de alterações ósseas e, finalmente, discutir os novos agentes em desenvolvimento.

INTRODUÇÃO

O esqueleto humano sofre processo contínuo de remodelagem durante toda a vida — certas partes ósseas sendo reabsorvidas e osso novo sendo formado, resultando na substituição do esqueleto completo a cada 10 anos. Com o avanço da idade, há possibilidade crescente de deterioração estrutural e diminuição da massa óssea (osteoporose). Isso constitui um dos principais problemas de saúde do mundo, e há várias outras condições, além dessa, que podem provocar alterações patológicas nos ossos que necessitam de tratamento. Na última década, houve avanço significativo na compreensão da biologia óssea, o que já levou ao desenvolvimento de novos fármacos, progresso esse que, sem dúvida, irá continuar.

ESTRUTURA E COMPOSIÇÃO ÓSSEAS

O esqueleto humano consiste em 80% de osso cortical e 20% de osso trabecular. O osso cortical é a parte externa densa e compacta, e o osso trabecular é a malha interna. O primeiro predomina nas hastes dos ossos longos. O segundo, nas vértebras, epífises dos ossos longos e cristas ilíacas. O osso trabecular, por apresentar ampla superfície, é mais ativo metabolicamente e, portanto, mais atingido por fatores que levam à perda óssea (ver adiante).

Os principais minerais nos ossos são o cálcio e os fosfatos. Mais de 99% do cálcio do corpo está no esqueleto, a maior parte como hidroxapatita cristalina, mas também como fosfatos e carbonatos não cristalinos; juntos, eles perfazem metade da massa óssea.

As principais células na homeostasia óssea são os *osteoblastos*, os *osteoclastos* e os *osteócitos*.

- Os osteoblastos são células formadoras de osso derivadas de células precursoras da medula óssea e do perioste: eles secretam componentes importantes da matriz extracelular — o *osteoide*, particularmente o colágeno. Eles também desempenham papel na ativação dos osteoclastos (ver adiante).
- Os osteoclastos são células de reabsorção óssea multinucleadas e derivadas de células precursoras da linhagem dos monócitos/macrófagos.
- Os osteócitos são derivados dos osteoblastos, que, durante a formação de um novo osso, incrustam-se na matriz óssea e diferenciam-se em osteócitos. Essas células formam uma rede celular interconectada que, juntamente com as fibras nervosas ósseas, possui papel na resposta à carga mecânica, na qual as células podem

sentir a tensão mecânica e as rupturas, e responder através da ativação do mecanismo de remodelagem.

Para equilibrar esse efeito, eles secretam *esclerostina*, que reduz a formação óssea (Khosla *et al.*, 2008).

- Outras células de importância são os monócitos/macrófagos, os linfócitos e as células endoteliais vasculares; estes secretam citocinas e outros mediadores necessários para a remodelagem óssea.

O osteoide é a matriz orgânica do osso, e seu principal constituinte é o colágeno. Mas há também outros componentes, como as *proteoglicanas*, a *osteocalcina* e várias fosfoproteínas, uma das quais, a *osteonectina*, liga-se tanto ao cálcio quanto ao colágeno, unindo então esses dois constituintes principais da matriz óssea.

Os cristais de fosfato de cálcio na forma de hidroxapatita $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$ são depositados no osteoide, transformando-o na matriz óssea dura.

Além da sua função estrutural, o osso desempenha papel importante na homeostasia geral do cálcio no corpo.

REMODELAGEM ÓSSEA

Nos últimos anos, houve um progresso substancial no nosso conhecimento sobre o processo de remodelagem óssea (ver revisões por Boyce & Xing, 2008; Gallagher, 2008; Deal, 2009; e Wright *et al.*, 2009.)

O processo de remodelagem óssea envolve o seguinte:

- atividade dos dois tipos celulares principais: osteoblastos e osteoclastos (Fig. 35.1)
- ações de várias citocinas (Figs. 35.1 e 35.2)
- reciclagem dos minerais ósseos — particularmente cálcio e fosfato
- ações de vários hormônios: o paratormônio (PTH), a família da vitamina D, os estrógenos, o hormônio de crescimento, os esteroides, a calcitonina e várias citocinas.

A dieta, os fármacos e fatores físicos (exercício, sobrecarga) também afetam a remodelagem. A perda óssea — de 0,5% a 1% por ano — começa por volta dos 35-40 anos de idade em ambos os sexos. Essa taxa aumenta até 10 vezes durante a menopausa, nas mulheres, ou com a castração no homem, e então gradualmente estabiliza-se a 1%-3% por ano. A perda óssea durante a menopausa é devida ao aumento da atividade dos osteoclastos e afeta principalmente o osso trabecular; a perda óssea posterior, em ambos os sexos, com aumento da idade, é devida à diminuição do número de osteoblastos e afeta principalmente o osso cortical.

AÇÃO DE CÉLULAS E CITOCINAS

O ciclo de remodelagem inicia-se com o recrutamento de células que dão origem aos precursores dos osteoclastos e com a subsequente diferenciação desses em osteoclastos maduros multinucleados induzidos por citocinas (Fig. 35.1). Os osteoclastos aderem a uma zona de osso trabecular, deixando no sítio de contato uma borda irregularmente escavada. Eles se movem pelo osso escavando depressões pela secreção de íons hidrogênio e de enzimas proteolíticas, principalmente a *cathepsina K*. Esse processo gradualmente libera citocinas, como o fator de crescimento semelhante à insuli-

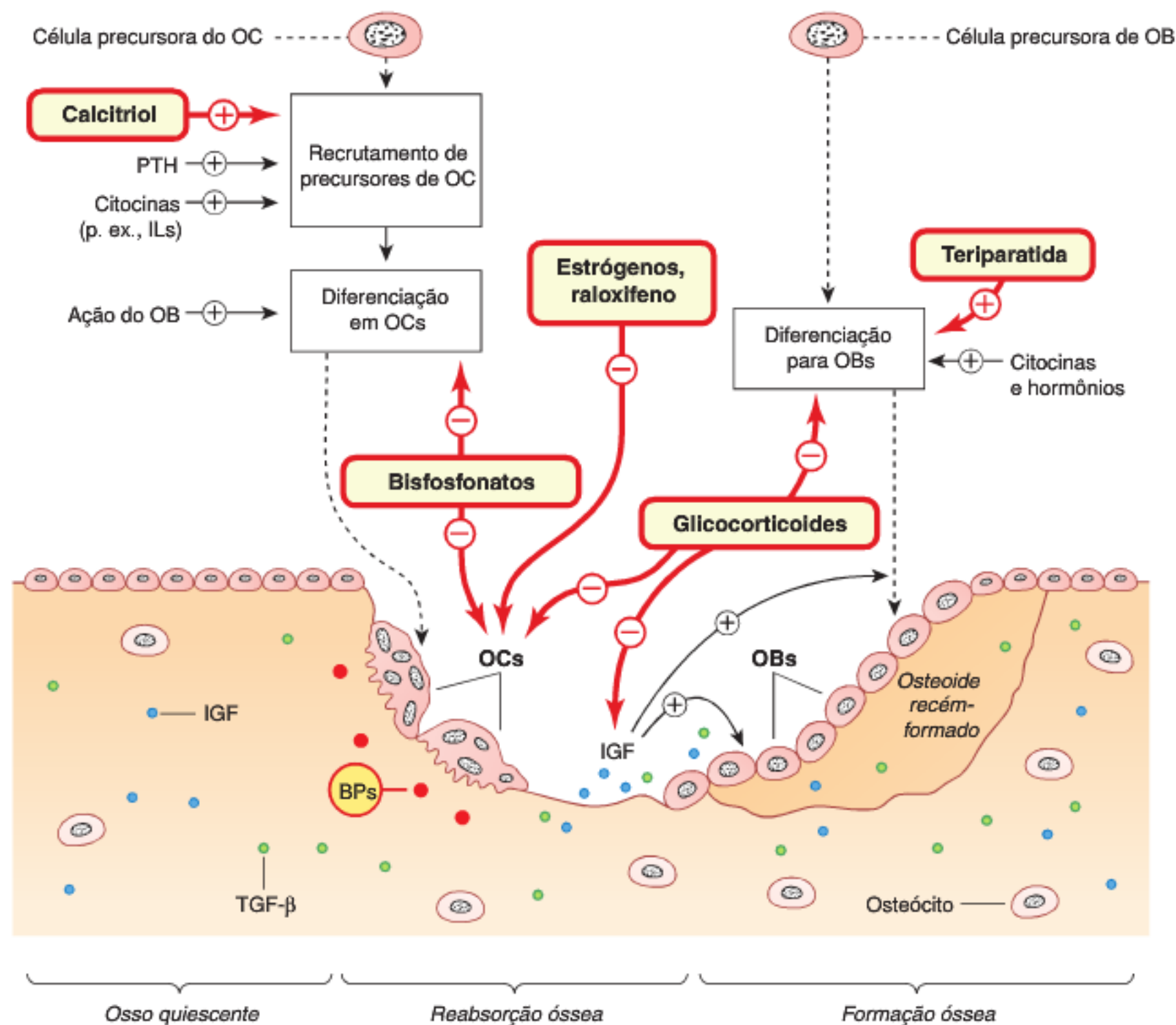


Fig. 35.1 O ciclo de remodelação óssea e a ação dos hormônios, citocinas e fármacos. Osso trabecular quiescente. As citocinas, como fator de crescimento semelhante à insulina (IGF) e fator de crescimento transformador ($\text{TGF-}\beta$), mostrados como pontos estão incrustados na matriz óssea. **Reabsorção óssea.** Células precursoras de osteoclastos (OC), recrutadas por citocinas e hormônios, são ativadas pelos osteoblastos (OBs) para formar OCs multinucleados móveis (Fig. 35.2) que se deslocam na superfície óssea, reabsorvendo osso e liberando as citocinas fixadas. **Formação óssea.** A liberação de citocinas recruta OBs, que formam o osteóide e fixam citocinas IGF e $\text{TGF-}\beta$. Alguns OBs também se tornam incrustados, formando osteócitos terminais (que, atualmente, sabemos não serem sem função). O osteóide então se torna mineralizado, e as células e o revestimento celular cobrem a área (não mostrada). Os estrógenos causam apoptose (morte celular programada) dos OCs. Observe que as concentrações farmacológicas de glicocorticoides apresentam os efeitos especificados acima, mas concentrações fisiológicas são necessárias para a diferenciação dos OBs. BPs, bisfosfonatos incrustados — estes são ingeridos pelos OCs quando osso é reabsorvido (não mostrado); IL, interleucina; PTH, paratormônio.

na-1 (IGF-1, do inglês, *insulin-like growth factor*) e o fator transformador do crescimento- β ($\text{TGF-}\beta$, do inglês, *transforming growth factor- β*), que ficam “presas” no osteóide (Fig. 35.1); estas, por sua vez, recrutam e ativam conjuntos sucessivos de osteoblastos que são estimulados a desenvolverem-se a partir de células precursoras e ficam aguardando o “chamado” para exercer sua função (Fig. 35.1 e adiante). Os osteoblastos invadem o local, sintetizando e secretando matriz orgânica do osso, o osteóide, e secretando IGF-1 e $\text{TGF-}\beta$ (que ficam presos no osteóide; ver anteriormente). Alguns osteoblastos tornam-se embutidos no osteóide, formando osteócitos terminais; outros interagem com os precursores dos osteoclastos e os ativam — e retornamos ao início do ciclo.

Outras citocinas envolvidas na remodelação óssea, diferentes do IGF-1 e $\text{TGF-}\beta$, incluem outros membros da família do $\text{TGF-}\beta$, como as proteínas morfogênicas ósseas (BMPs, do inglês, *bone morphogenetic proteins*), várias interleucinas, vários hormônios e membros da família do fator de necrose tumoral (TNF, do inglês, *tumour necrosis factor*). Um membro dessa última família — um ligante para receptor nas células precursoras de osteoclastos — é de grande importância. O

receptor é denominado (aguarde — a terminologia biológica ainda enfrenta problemas nesse caso) RANK (em inglês, *receptor activator of nuclear factor kappa β*), que significa *ativador do receptor do fator nuclear kappa B* (NF κ B), NF κ B sendo o principal fator de transcrição envolvido na diferenciação e ativação dos osteoclastos. E o ligante é denominado, não surpreendentemente, RANK ligante (RANKL).

▼ Os osteoblastos sintetizam e liberam uma molécula denominada *osteoprotegerina* (OPG), idêntica ao RANK, que desempenha o papel de “receptor de atuação”. Em um processo cooperativo de degeneração efetuado pelas duas células (osteoblasto/célula do estroma e precursor do osteoclasto), a OPG pode ligar-se ao RANKL¹ (gerado pela mesma célula que origina a OPG) e inibir a ligação de RANKL ao receptor funcional, RANK, na célula precursora do osteoclasto (Fig. 35.2). A proporção de RANKL/OPG é crítica para a formação e atividade dos osteoclastos, e, portanto, o funcionamento ideal do sistema RANK, RANKL, OPG é fundamental para o processo de remo-

¹RANKL é também algumas vezes confundido com o termo ligante de OPG.

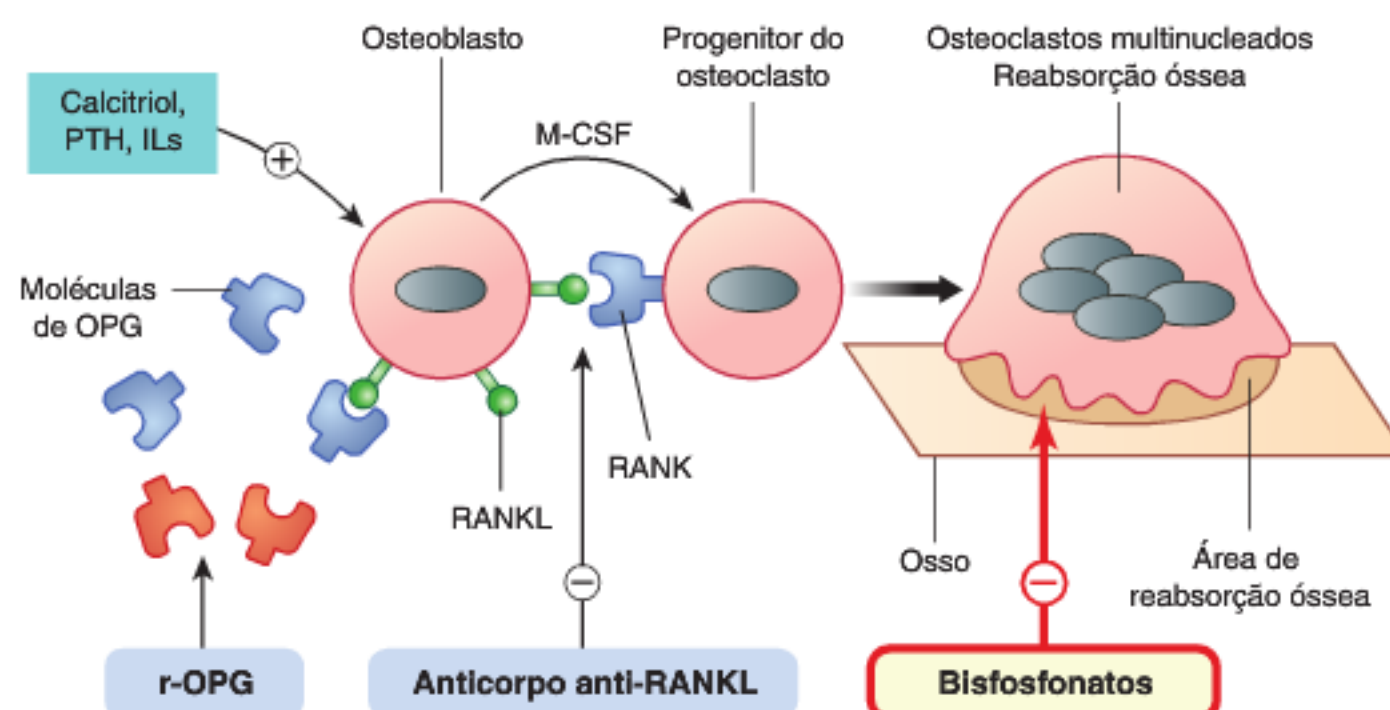


Fig. 35.2 Diagrama esquemático do papel dos osteoblastos e citocinas na diferenciação e ativação do osteoclasto e a ação de fármacos antirreabsortivos. O osteoblasto é estimulado pelo calcitriol, paratormônio (PTH) e citocinas (não mostradas) para expressar um ligante de superfície, o ligante do RANK (RANKL). A expressão do RANKL é aumentada por várias interleucinas PTH, paratormônio, fator de necrose tumoral (TNF)- α , e glicocorticoides. O RANKL interage com um receptor no osteoclasto — um receptor diferenciador e ativador de osteoclasto chamado RANK (receptor ativador do fator kappa B nuclear). Este, com as citocinas, o fator estimulador de colônias de macrófagos (M-CSF), liberado pelo osteoblasto, causa diferenciação e ativação nos progenitores de osteoclastos para formar osteoclastos maduros (não mostrados). Por fusão dos osteoclastos formam-se células gigantes multinucleadas de reabsorção óssea, que se tornam polarizadas com uma borda escavada sobre o lado que reabsorve o osso (observe o desenho). Os bisfosfonatos inibem a reabsorção óssea pelos osteoclastos. Os anticorpos anti-RANKL (p. ex., denosumabe) ligam o RANKL e evitam a interação RANK-RANKL. Os osteoblastos também liberam moléculas-isca de osteoprotegerinas (OPG), que podem se ligar ao RANKL e evitar a ativação do receptor RANK. A OPG recombinante (r-OPG) — que tem esse efeito — está em ensaio clínico. Os fármacos usados clinicamente estão na caixa com borda vermelha, aqueles em desenvolvimento estão nos quadros azuis.

delagem óssea (ver revisões por Boyce & Xing, 2008; Wright *et al.*, 2009).

RECICLAGEM DOS MINERAIS ÓSSEOS

Os principais minerais ósseos são o cálcio e os fosfatos.

METABOLISMO DO CÁLCIO

A reciclagem diária dos minerais ósseos durante a remodelagem envolve cerca de 700 mg de cálcio. O cálcio tem várias funções no funcionamento fisiológico. O Ca^{2+} intracelular faz parte do mecanismo de transdução de sinais de muitas células (Cap. 4), assim a concentração de Ca^{2+} no fluido extracelular e no plasma, normalmente cerca de 2,5 mmol/l, necessita ser controlada com grande precisão. A concentração de Ca^{2+} é regulada por interações entre o PTH e várias formas de vitamina D (Figs. 35.3 e 35.4); a calcitonina também desempenha seu papel.

A absorção do cálcio no intestino envolve a proteína ligante do Ca^{2+} cuja síntese é regulada pelo calcitriol (Fig. 35.3). É provável que o conteúdo total de cálcio do corpo seja regulado amplamente por este mecanismo de absorção, porque a eliminação urinária do Ca^{2+} normalmente permanece mais ou menos constante. No entanto, com concentrações elevadas de Ca^{2+} no sangue, a eliminação urinária aumenta, e com concentrações sanguíneas baixas, a eliminação urinária pode ser reduzida pelo PTH e pelo calcitriol, ambos acelerando a reabsorção do Ca^{2+} nos túbulos renais (Fig. 35.3).

METABOLISMO DO FOSFATO

Os fosfatos são importantes constituintes ósseos e são também extremamente importantes na estrutura e função de todas as células do corpo. São constituintes dos ácidos nucleicos, fornecem energia na forma de ATP, e controlam — através da fosforilação — a atividade de muitas proteínas funcionais. Também atuam como tampões intracelulares e eliminam os íons hidrogênio nos rins.

A absorção de fosfato é um processo que requer energia, regulado pelo calcitriol. A deposição do fosfato no osso, como hidroxiapatita, depende da concentração plasmática de PTH, que, juntamente com o calcitriol, mobiliza tanto o Ca^{2+} quanto o fosfato da matriz óssea. O fosfato é eliminado pelos rins; aqui o PTH inibe a reabsorção e, assim, aumenta a eliminação.

Remodelagem óssea

- O osso é continuamente remodelado através da vida. Os eventos do ciclo de remodelagem são os seguintes:
 - os osteoclastos, após serem ativados pelos osteoblastos, reabsorvem osso pela escavação de lacunas nas trabéculas ósseas. Nessas lacunas, os osteoblastos formadores de osso secretam osteoide (matriz óssea), que consiste principalmente em colágeno, mas também contém osteocalcina, osteonectina, fosfoproteínas e citocinas, como o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF) e o fator transformador do crescimento (TGF)- β
 - o osteoide é então mineralizado, ou seja, cristais de fosfato de cálcio complexados (hidroxiapatita) são depositados.
- O metabolismo ósseo e a mineralização envolvem a ação do paratormônio, a família da vitamina D e várias citocinas (p. ex., IGF, a família do TGF- β e interleucinas). O declínio nos níveis fisiológicos de estrogênio e nos níveis terapêuticos de glicocorticoides pode resultar em reabsorção óssea não equilibrada pela formação óssea — levando à osteoporose.

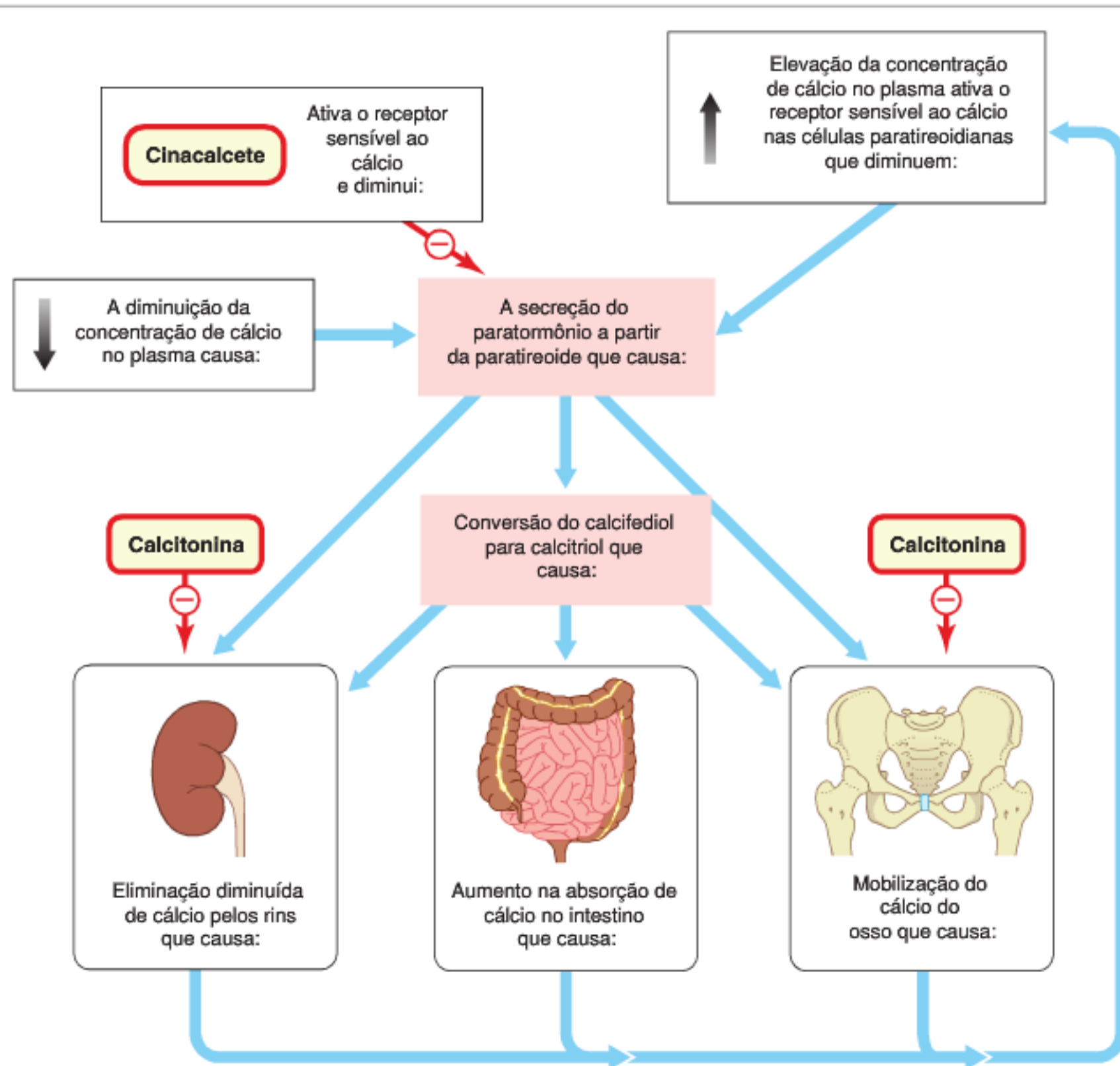


Fig. 35.3 Principais fatores envolvidos na manutenção da concentração de Ca^{2+} no plasma e a ação de fármacos.

O receptor de cálcio nas células da paratireoide é um receptor acoplado à proteína G. O calcifediol e o calcitriol são metabólitos da vitamina D_3 e constituem os "hormônios" 25-hidroxivitamina D_3 e 1,25-di-hidroxivitamina D_3 , respectivamente. A calcitonina endógena, secretada pela tireoide, inibe a mobilização do Ca^{2+} a partir do osso e diminui a sua reabsorção nos rins, reduzindo então o Ca^{2+} sanguíneo. A calcitonina é também administrada terapêuticamente na osteoporose.

HORMÔNIOS ENVOLVIDOS NO METABOLISMO E NA REMODELAÇÃO DOS OSSOS

Os principais hormônios envolvidos no metabolismo e remodelação ósseos são o paratormônio (PTH), os membros da família da vitamina D, os estrógenos e a calcitonina. Os glicocorticoides e o hormônio da tireoide também afetam o osso.

PARATORMÔNIO

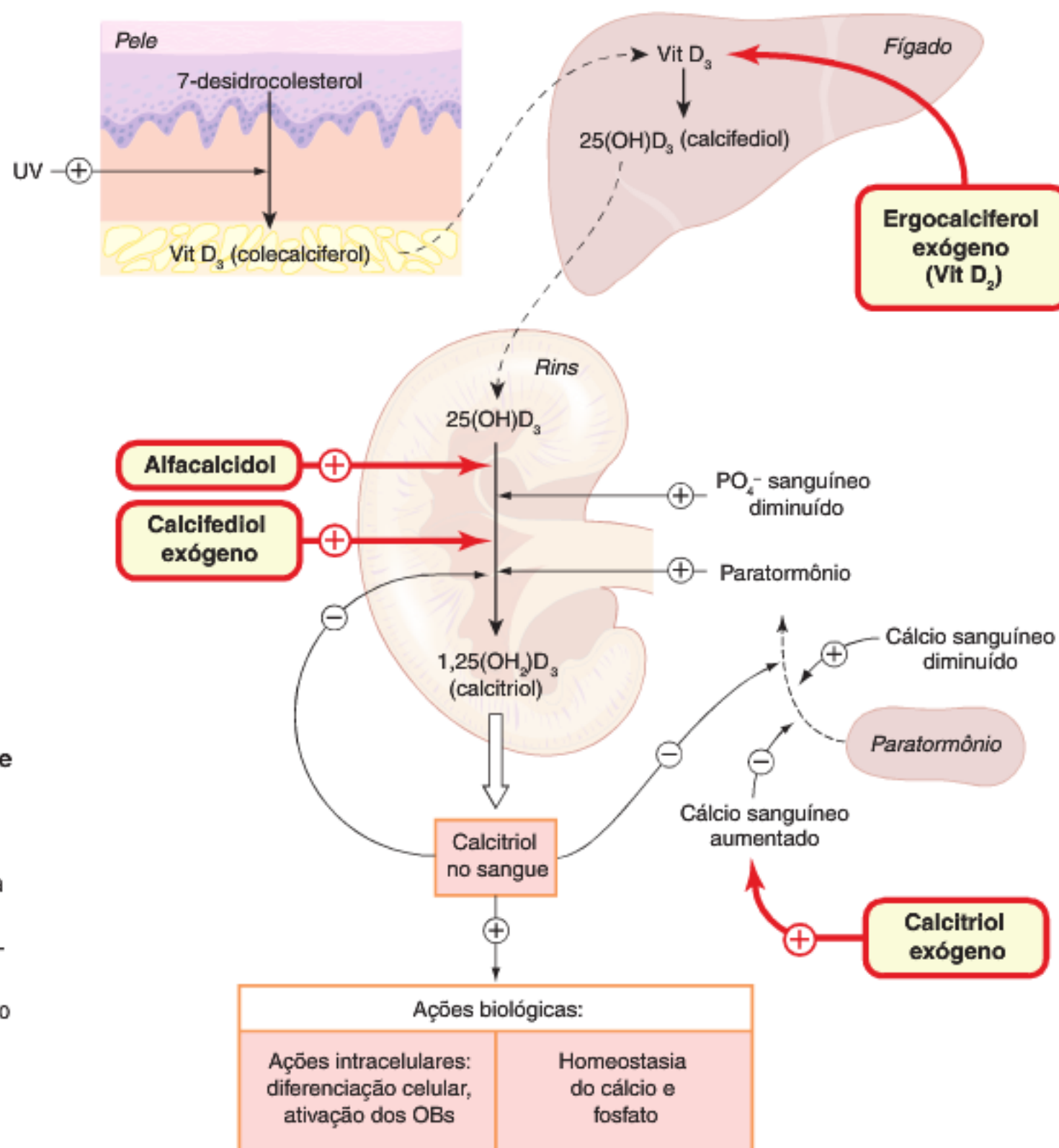
O paratormônio, que consiste em um polipeptídeo de cadeia única com 84 aminoácidos, é um regulador fisiológico importante do metabolismo do Ca^{2+} . Ele atua nos receptores de PTH em diferentes tecidos (ósseo, renal, gastrointestinal) para manter a concentração plasmática de Ca^{2+} . Ele mobiliza Ca^{2+} a partir do osso, promove sua reabsorção pelos rins e estimula a síntese de calcitriol, que por sua vez aumenta a absorção de Ca^{2+} do intestino e age em sinergia com o PTH na mobilização do Ca^{2+} ósseo (Figs. 35.3 e 35.4). O PTH promove a eliminação de fosfato e, assim, seu efeito final é aumentar a concentração de Ca^{2+} no plasma e reduzir a de fosfato.

A mobilização do Ca^{2+} a partir do osso pelo PTH é mediada, pelo menos em parte, pela estimulação do recrutamento e ativação dos osteoclastos. A secreção patológica excessiva do PTH (hiperparatireoidismo) inibe a atividade osteoblástica (não mostrada na Fig. 35.1). Mas administrado terapêuticamente em baixa dosagem intermitente, o PTH e fragmentos de PTH, paradoxalmente, estimulam a atividade dos osteoblastos e aceleram a formação óssea.

O paratormônio é sintetizado nas células das glândulas paratireoides e armazenado em vesículas. O principal fator controlador de sua secreção é a concentração de cálcio ionizado no plasma, com o Ca^{2+} plasmático baixo estimulando a secreção, e, se elevado, ele diminui a secreção pela ligação e ativação do receptor de superfície acoplado à proteína G sensível ao Ca^{2+} (Cap. 3; Fig. 35.3). (Para revisões, ver Stewart, 2004; Deal, 2009.).

VITAMINA D

A vitamina D (calciferol) consiste em um grupo de pré-hormônios lipofílicos que são convertidos no corpo em inúmeros metabólitos biologicamente ativos que funcionam como hormônios verdadeiros, circulando no sangue e regulando as atividades de vários tipos celulares (Reichel *et al.*,



1989). Sua principal ação, mediada pelos receptores nucleares da superfamília de receptores esteroidais (Cap. 3), é a manutenção do Ca^{2+} plasmático pelo aumento da absorção de Ca^{2+} no intestino, mobilizando o Ca^{2+} a partir do osso e diminuindo sua eliminação renal (Fig. 35.3). Em humanos, há duas fontes de vitamina D:

1. O *ergocalciferol* da dieta (D₂), derivado do ergosterol nas plantas.
2. O *colecalfiferol* (D₃), gerado na pele a partir do 7-desidrocolesterol, pela ação da irradiação ultravioleta, tendo sido o 7-desidrocolesterol formado a partir do colesterol na parede do intestino.

O colecalfiferol é convertido em *calcifediol* (25-hidroxivitamina D₃) no fígado, e este é convertido em uma série de outros metabólitos de atividade variada nos rins, sendo o mais potente o *calcitriol* (1,25-di-hidroxivitamina D₃; Fig. 35.4).

A síntese de calcitriol a partir do calcifediol é regulada pelo PTH e é também influenciada pela concentração de fósforo no plasma e pela concentração do próprio calcitriol através de um mecanismo de retroalimentação (*feedback*) negativa (Fig. 35.4). Os receptores para o calcitriol são ubíquos, e o calcitriol é importante no funcionamento de muitos tipos celulares.

As ações principais do calcitriol são a estimulação da absorção do Ca^{2+} e do fósforo no intestino e a mobilização de Ca^{2+} a partir do osso, mas ele também aumenta a reabsorção de Ca^{2+} nos túbulos renais (Fig. 35.3). Seus efeitos

no osso envolvem a promoção da maturação dos osteoclastos e a estimulação indireta da atividade deles (Figs. 35.1 e 35.3). Ele diminui a síntese de colágeno pelos osteoblastos. No entanto, o efeito no osso é complexo e não está limitado à mobilização de Ca^{2+} , porque na deficiência clínica de vitamina D (ver adiante), na qual a mineralização do osso está prejudicada, a administração de vitamina D restaura a formação óssea. Uma explicação pode ser encontrada no fato de o calcitriol estimular a síntese de *osteocalcina*, a proteína de ligação do Ca^{2+} da matriz óssea.

ESTRÓGENOS

Nas mulheres, durante a vida reprodutiva, os estrógenos possuem papel importante na manutenção da integridade óssea, atuando tanto nos osteoblastos quanto nos osteoclastos. Eles inibem as citocinas que recrutam osteoclastos e opõem-se à reabsorção óssea, ação de mobilização de Ca^{2+} do PTH. Aumentam a proliferação de osteoblastos, a produção de TGF- β e de proteínas morfogênicas ósseas, e inibem a apoptose (Cap. 5). A falta do estrógeno, como ocorre na menopausa, pode (e geralmente isso ocorre) levar à osteoporose.

CALCITONINA

A calcitonina é um hormônio peptídico secretado pelas células "C" especializadas, encontradas entre as células foliculares da tireoide (Cap. 33).

Paratireoide, vitamina D e homeostasia dos minerais ósseos



- A família da vitamina D é de hormônios verdadeiros; os precursores são convertidos em calcifediol no fígado e, a seguir, no hormônio principal, o calcitriol, nos rins.
- O calcitriol eleva a concentração plasmática de Ca^{2+} pela sua mobilização a partir do osso, aumentando sua absorção no intestino e diminuindo sua eliminação pelos rins.
- O paratormônio (PTH) eleva o Ca^{2+} sanguíneo pelo aumento da síntese do calcitriol, mobilizando o Ca^{2+} do osso e reduzindo sua eliminação pelos rins. (Mas, paradoxalmente, doses pequenas de PTH administradas intermitentemente aumentam a formação óssea.)
- A calcitonina (secretada a partir da tireoide) reduz a reabsorção do Ca^{2+} a partir do osso pela inibição da atividade osteoclástica.

A principal ação da calcitonina é sobre o osso; ela inibe a reabsorção óssea ligando-se a um receptor específico nos osteoclastos, interrompendo sua ação. Nos rins, ela reduz a reabsorção do Ca^{2+} e do fosfato nos túbulos proximais. Assim, mostra, como efeito final, a diminuição da concentração de Ca^{2+} plasmático (Fig. 35-3).

A secreção é determinada principalmente pela concentração de Ca^{2+} no plasma.

OUTROS HORMÔNIOS

Concentrações fisiológicas de glicocorticoides são necessárias para a diferenciação dos osteoblastos. Concentrações farmacológicas excessivas inibem a formação óssea, por inibirem a diferenciação e a atividade dos osteoblastos, e podem estimular a ação dos osteoclastos — levando à osteoporose, que é uma das características da síndrome de Cushing (Fig. 32.7) e um efeito adverso importante da administração de glicocorticoides (Cap. 32).

A tiroxina estimula a ação dos osteoclastos, reduzindo a densidade óssea e liberando Ca^{2+} . A osteoporose ocorre em associação à tirotoxicose, e deve-se tomar muito cuidado para não exceder a dosagem de tiroxina durante o tratamento do hipotireoidismo (Cap. 33).

DOENÇAS ÓSSEAS

A redução da massa óssea com distorção da microarquiteta é denominada *osteoporose*; a redução do conteúdo mineral é denominada *osteopenia*. O osso osteoporótico sofre fratura facilmente após trauma mínimo. As causas mais comuns de osteoporose são a deficiência de estrógeno na pós-menopausa e a deterioração da homeostasia óssea relacionada com a idade. Calcula-se que, na Inglaterra e País de Gales, uma a cada duas mulheres e um a cada cinco homens, com mais de 50 anos de idade, sofrerão fraturas devido à osteoporose (van Staa *et al.*, 2001), enquanto nos Estados Unidos estima-se que uma mulher de 50 anos de idade apresente risco de 40% de sofrer fratura por osteoporose (Strewler, 2005). A osteoporose pode também ocorrer secundariamente a condições como artrite reumatoide e ainda depender de outros fatores, como excesso de tiroxina ou administração de glicocorticoides.

Como a expectativa de vida tem aumentado significativamente nos países desenvolvidos, a osteoporose é, atualmente, considerada como sendo de proporções epidêmicas e tem se tornado problema de saúde pública, afetando cerca

de 75 milhões de pessoas nos Estados Unidos, Japão e Europa. Os fármacos que podem ser utilizados para prevenção e tratamento estão sendo rigorosamente pesquisados e, recentemente, houve substancial progresso.

Outras doenças ósseas que necessitam de tratamento com fármacos incluem a *osteomalacia* e o *raquitismo* (forma juvenil da osteomalacia), nos quais há defeitos na mineralização óssea devido à deficiência de vitamina D, e a *doença de Paget*, na qual há distorção dos processos de reabsorção e remodelagem ósseas.

FÁRMACOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DE DOENÇAS ÓSSEAS

Atualmente, dois tipos de agentes são utilizados para o tratamento da osteoporose:

1. *Fármacos antirreabsorptivos*, que reduzem a perda óssea, por exemplo, bisfosfonatos, calcitonina, moduladores seletivos do receptor de estrógenos (SERMs, do inglês, *selective oestrogen receptor modulators*), cálcio.
2. *Agentes anabólicos* que aumentam a formação óssea, por exemplo, PTH, *teriparatida*.

O *ranelato de estrôncio* possui ambas as ações.

O raquitismo e a osteomalacia, deficiências na massa óssea induzidas pela nutrição, resultam na deficiência de vitamina D e são tratados com preparações de vitamina D.

BISFOSFONATOS

Os bisfosfonatos (Fig. 35.5) são análogos do pirofosfato resistentes a enzimas, sendo constituintes normais dos fluidos teciduais que se acumulam no osso e possuem o papel de regular a reabsorção óssea. Os bisfosfonatos inibem a reabsorção óssea, atuando principalmente nos osteoclastos. Formam complexos com o cálcio na matriz óssea e são liberados lentamente conforme o osso é reabsorvido pelos osteoclastos, que são então expostos a elevadas concentrações dos fármacos.

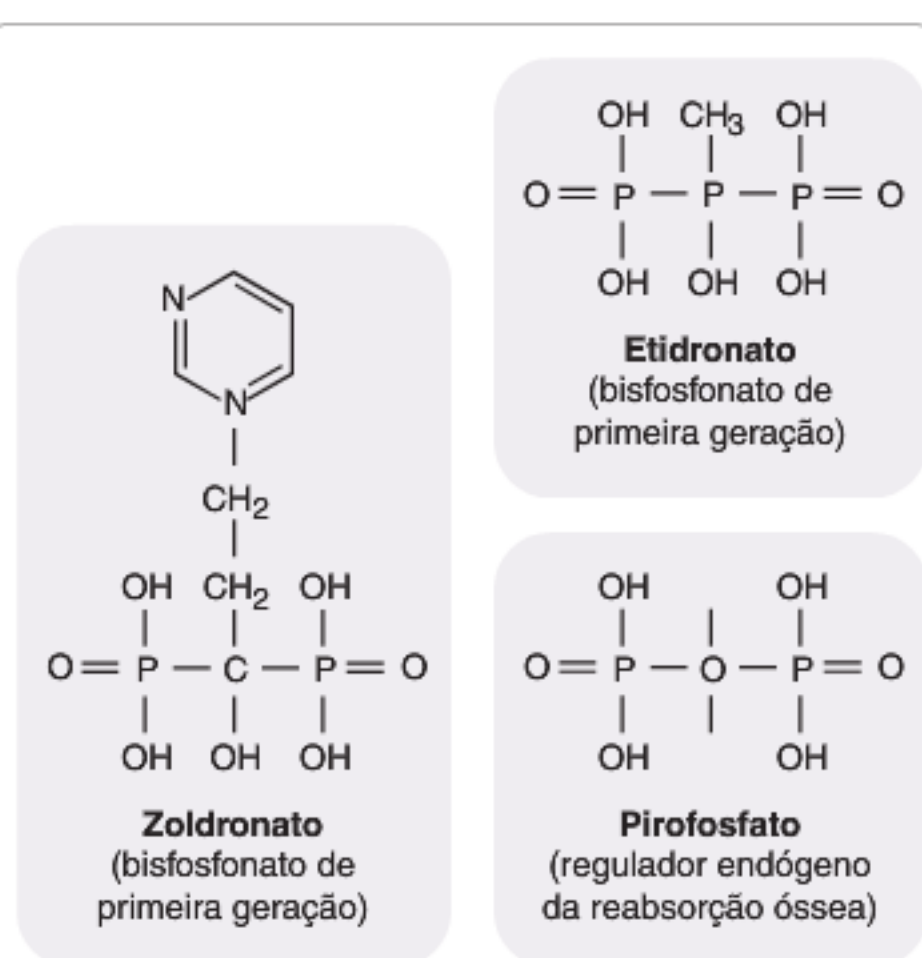


Fig. 35.5 Estrutura dos bisfosfonatos. A substituição do átomo de oxigênio no pirofosfato torna os compostos resistentes à ação de enzimas. A adição de cadeias laterais nitrogenadas altera o mecanismo de ação (ver no texto) e aumenta, em muito, a potência.

Mecanismos de ação

Em termos de mecanismos moleculares de ação, os bisfosfonatos podem ser agrupados em duas classes:

1. Os compostos simples, que são muito semelhantes ao pirofosfato (p. ex., **etidronato**). Estes são incorporados aos análogos do ATP que se acumulam nos osteoclastos e promovem sua apoptose.
2. Os bisfosfonatos potentes nitrogenados (p. ex., **alendronato**, **risedronato**, **ibandronato**, **zoledronato**). Previnem a reabsorção óssea através da interferência no ancoramento das proteínas celulares de superfície à membrana dos osteoclastos por prenilação, que é necessária para sua ligação ao osso (Strewler, 2005).

Aspectos farmacocinéticos

Os bisfosfonatos são, em geral, ingeridos oralmente e pouco absorvidos. Eles podem ser administrados intravenosamente nas neoplasias. Cerca de 50% de uma dose acumula-se em locais de mineralização óssea, onde permanece possivelmente por meses ou anos, até que o osso seja reabsorvido. O fármaco livre é eliminado em forma inalterada pelos rins.

A absorção é prejudicada por alimentos, principalmente leite, de modo que os fármacos precisam ser ingeridos com o estômago vazio.

Os *efeitos adversos* incluem alterações gastrointestinais, incluindo úlcera péptica e esofagite. Ocasionalmente, ocorre dor nos ossos. Alguns bisfosfonatos (principalmente o zoledronato) administrados por via intravenosa podem causar osteonecrose na mandíbula.

Uso clínico

O alendronato e o risedronato são administrados por via oral para a profilaxia e tratamento da osteoporose. O etidronato é uma alternativa. O clodronato é utilizado no caso de pacientes com doenças malignas que envolvem o osso, e o pamidronato é administrado por infusão intravenosa para o tratamento de hipercalcemia da malignidade ou para doença de Paget. O ibandronato é administrado de forma intravenosa a cada 3-4 semanas em pacientes com câncer de mama metastático ósseo ou a cada 3 meses para o tratamento de osteoporose pós-menopausa. O zoledronato, cuja administração é intravenosa, é utilizado no caso de malignidades avançadas envolvendo o osso, na doença de Paget e em casos selecionados de osteoporose (pós-menopausa ou em homens), quando é administrado uma vez por ano (ver quadro correspondente).

ESTRÓGENOS E COMPOSTOS RELACIONADOS

O declínio nos níveis de estrógenos é fator importante na osteoporose pós-menopausa, e há evidências de que a administração de estrógenos como terapia de reposição hormonal (TRH, Cap. 34) pode melhorar essa condição. Como a TRH possui ações em muitos sistemas, têm sido desenvolvidos agentes não hormonais (p. ex., **raloxifeno**, Cap. 34) que mostram ações agonistas em alguns tecidos e ações antagonistas em outros. Esses são denominados *moduladores seletivos de receptores de estrógenos* (SERMs). Dentre esses, o mais importante é o **raloxifeno** (Cap. 34).

RALOXIFENO

O raloxifeno é um SERM que possui atividade agonista no osso, estimulando os osteoblastos e inibindo os osteoclastos. Possui também ações agonistas no sistema cardiovascular, e atividade antagonista em tecido mamário e no útero.

Ele é bem absorvido no trato gastrointestinal e sofre metabolismo na primeira passagem pelo fígado, originando os glicurônidos — resultando em apenas 2% de biodisponibilidade. A

Bisfosfonatos

- São análogos estáveis do pirofosfato ativos por via oral, os quais são incorporados no osso em remodelagem e permanecem nesse local por meses ou anos.
- São liberados quando ocorre a reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos, expondo os osteoclastos a seus efeitos tóxicos.
- Os compostos de primeira geração (p. ex., **etidronato**) atuam promovendo a apoptose dos osteoclastos.
- Os compostos de segunda geração (p. ex., **risedronato**), com cadeias laterais contendo nitrogênio, são muito mais potentes e previnem a ação dos osteoclastos através da inibição da prenilação necessária para o ancoramento de proteínas funcionais da membrana.
- Utilizados por longos períodos para tratamento e prevenção da osteoporose.
- Principal efeito adverso: alterações gastrointestinais.

Usos clínicos dos bisfosfonatos

- **Osteoporose:**
 - prevenção "primária" de fraturas em indivíduos de alto risco (p. ex., com osteoporose estabelecida, muitos fatores de risco para osteoporose, sistemicamente tratados com glicocorticoides)
 - prevenção "secundária" após fratura osteoporótica
 - o **alendronato** via oral é o bisfosfonato de escolha, administrado diariamente ou semanalmente, em conjunto com cálcio e vitamina D₃. O **risedronato** ou o **etidronato** são alternativas; o **zoledronato** é administrado anualmente através de infusão intravenosa, porém é de custo elevado.
- **Doença maligna** envolvendo o osso (p. ex., câncer de mama metastático, mieloma múltiplo):
 - para reduzir a lesão e a dor óssea e a hipercalcemia (p. ex., **clodronato**, **ibandronato**, **zoledronato**)
- **Doença de Paget** do osso (p. ex., **etidronato**, **pamidronato**), administrados de maneira intermitente e com monitoramento do fosfato no soro, da fosfatase alcalina e da hidroxiprolina urinária (um produtor de colágeno).

colestiramina (Cap. 23), administrada juntamente com o raloxifeno, reduz o ciclo entero-hepático deste em até 60%.

O raloxifeno é amplamente distribuído nos tecidos e é convertido em um metabólito ativo no fígado, pulmões, ossos, baço, útero e rim. Sua meia-vida média é de 32 horas. Ele é eliminado principalmente nas fezes.

Os *efeitos adversos* incluem ondas de calor, câimbras nas pernas, sintomas semelhantes aos da gripe e edema periférico. Mais raramente, tromboflebite e tromboembolismo. Outros efeitos adversos raros são a trombocitopenia, alterações gastrointestinais, exantemas, elevação da pressão sanguínea e tromboembolismo arterial. Não é recomendado para prevenção primária de fraturas osteoporóticas, porém é uma alternativa aos bisfosfonatos para prevenção secundária em mulheres na pós-menopausa que não conseguem tolerar os bisfosfonatos.

PARATORMÔNIO E TERIPARATIDA

O PTH e fragmentos do PTH administrados em pequenas doses, paradoxalmente *estimulam* a atividade dos osteoclastos e *aumentam* a formação óssea, e são utilizados no tratamento de pacientes selecionados portadores de osteoporose. O principal composto atualmente em uso é a **teriparatida** – um fragmento peptídico recombinante (1-34) de PTH. Um novo análogo peptídico (**ostabolina** – PTH1-35 cíclico, que aumenta a massa óssea com efeitos menos significativos sobre a concentração de cálcio plasmática que o PTH) está em desenvolvimento.

A teriparatida possui efeitos anabólicos no osso. Ela reverte a osteoporose através da estimulação da formação de um novo osso (Yasothan & Santwana, 2008). Ela aumenta a massa óssea, a integridade estrutural e a força óssea, por aumentar o número de osteoblastos e pela ativação daqueles osteoblastos já existentes no osso. Também reduz a apoptose dos osteoblastos.

Atua no receptor de PTH₁, acoplado à proteína G na membrana das células-alvo, e seus efeitos são mediados através da adenilil ciclase, fosfolipase A, C e D, e pelo aumento do Ca²⁺ intracelular e do AMP cíclico (Brixen *et al.*, 2004; Deal, 2009).

A teriparatida é administrada subcutaneamente uma vez ao dia. Ela é bem tolerada e seus efeitos adversos graves são poucos. Podem ocorrer náuseas, vertigens, cefaleia e artralgias. Têm sido relatadas, também, hipercalcemia discreta, hipotensão ortostática transitória e câimbras nas pernas.

A teriparatida é utilizada para o tratamento da osteoporose. Existe controvérsia em relação a qual fármaco deve ser administrado sequencialmente, ou em combinação com um dos bisfosfonatos (Heaney & Recker, 2005); no entanto, um bisfosfonato deveria ser administrado ao final de uma sequência de teriparatida para prevenir a perda óssea devida à retirada da teriparatida.

RANELATO DE ESTRÔNCIO

O **estrôncio** (administrado como sal ranelato) inibe a reabsorção óssea e também estimula a formação óssea. Em experimentos recentes, mostrou-se que ele é eficaz na prevenção de fraturas vertebrais e não vertebrais em mulheres mais idosas (Fogelman & Blake, 2005). Foi aprovado no Reino Unido e recomendado pelo National Institute for Health and Clinical Excellence como alternativa aos bisfosfonatos para prevenção primária ou secundária de fraturas osteoporóticas, quando os bisfosfonatos não são tolerados, embora alguns autores o considerem como fármaco de primeira linha para o tratamento da osteoporose devido à sua positiva relação risco/benefício (Reginster *et al.*, 2009).

O mecanismo preciso de ação não está claro. Assim como o cálcio, é absorvido pelo intestino, incorporado ao osso e eliminado pelos rins. Os átomos de estrôncio são adsorvidos pelos cristais de hidroxiapatita, mas eventualmente são trocados por cálcio nos minerais ósseos e permanecem no osso por muitos anos.

O fármaco é bem tolerado; relata-se baixa incidência de náusea e diarreia.

PREPARAÇÕES DE VITAMINA D

As preparações de vitamina D são utilizadas no tratamento das deficiências de vitamina D, nos problemas ósseos associados à insuficiência renal e no hipoparatiroidismo – o hipoparatiroidismo agudo necessita do uso de cálcio intravenoso e preparações de vitamina D injetável.

A principal preparação de vitamina D utilizada clinicamente é o **ergocalciferol**. Outras preparações incluem o **alfacalcidol** e o **calcitriol**. Todos podem ser administrados oralmente e são bem absorvidos no intestino. As preparações de vitamina D são lipossolúveis, e os sais biliares são necessá-

Usos clínicos da vitamina D

- Estados de deficiência: prevenção e tratamento do *raquitismo*, *osteomalácia* e deficiência de vitamina D devida à *má absorção* e *doenças hepáticas* (**ergocalciferol**).
 - Hipocalcemia causada pelo *hipoparatiroidismo* (**ergocalciferol**).
 - *Osteodistrofia da insuficiência renal crônica*, que é a consequência da diminuição da geração de calcitriol (**calcitriol** ou **alfacalcidol**).
- Os níveis plasmáticos de Ca²⁺ devem ser monitorados durante o tratamento com vitamina D.

rios para sua absorção. Estão disponíveis formas injetáveis. A vitamina D esteroideal, o **paracalcitol**, é um análogo da vitamina D, com menor potencial para causar hipercalcemia (Salusky, 2005).

Administrada oralmente, a vitamina D liga-se a uma α -globulina específica no sangue. Sua meia-vida plasmática é de aproximadamente 22 horas, mas a vitamina D pode ser encontrada na gordura por muitos meses. Sua principal via de eliminação é pelas fezes.

As utilizações clínicas dos preparados de vitamina D são apresentadas no quadro.

A ingestão excessiva de vitamina D causa hipercalcemia. Se a hipercalcemia persiste, os sais de cálcio são depositados nos rins, causando insuficiência renal e calcinose renal.

CALCITONINA

A principal preparação disponível para uso clínico (ver o quadro clínico) é a **salcatonina** (calcitonina sintética do salmão). A calcitonina humana sintética também está disponível atualmente. A calcitonina é administrada por injeção subcutânea ou intramuscular, e pode ocorrer efeito inflamatório restrito ao lugar da injeção. Ela pode também ser administrada por via intranasal. Sua meia-vida plasmática é de 4-12 minutos, mas sua ação continua por várias horas.

Os *efeitos adversos* incluem náusea e vômito. Pode ocorrer rubor facial, assim como sensação de formigamento nas mãos e gosto desagradável na boca.

SAIS DE CÁLCIO

Os sais de cálcio usados terapeuticamente incluem **gluconato de cálcio** e **lactato de cálcio**, administrados oralmente. O gluconato de cálcio é também usado para injeção intravenosa no tratamento de emergência da hipercalcemia (Cap. 28); injeção intramuscular não é usada, por causar necrose local.

O **carbonato de cálcio**, um antiácido, é em geral pouco absorvido no intestino, mas há interesse em relação à sua possível absorção sistêmica com o potencial para causar calcificação arterial.

Usos clínicos de calcitonina/salcatonina

- *Hipercalcemia* (p. ex., associada à neoplasia).
- *Doença de Paget* do osso (para aliviar a dor e reduzir complicações neurológicas).
- *Osteoporose pós-menopausa* e induzida por corticosteroide (com outros agentes).

Usos clínicos de sais de cálcio



- Deficiência da dieta.
- Hipocalcemia causada por *hipoparatiroidismo* ou *má absorção* (intravenosa para tetania aguda).
- Carbonato de cálcio é um antiácido; ele é pouco absorvido e liga-se ao fosfato no intestino. Ele é usado para tratar *hiperfosfatemia* (Cap. 28).
- Prevenção e tratamento da *osteoporose* (muitas vezes com estrógenos, bisfosfonatos, vitamina D ou calcitonina).
- Arritmias cardíacas causadas por *hipercalcemia* grave (intravenosa, Cap. 21).

Efeitos adversos: os sais de cálcio administrados por via oral podem causar alterações gastrointestinais. A administração intravenosa necessita cuidados, especialmente nos pacientes que fazem uso de glicosídeos cardíacos (Cap. 21).

Os usos clínicos dos sais de cálcio estão assinalados no quadro respectivo.

COMPOSTOS CALCIMIMÉTICOS

Os calcimiméticos potencializam a sensibilidade do receptor sensível ao Ca^{2+} da paratireoide para a concentração do Ca^{2+} .

O efeito é diminuir a secreção do PTH e reduzir a concentração do Ca^{2+} sérico. Há dois tipos de calcimiméticos:

1. O tipo I é agonista e inclui vários polications inorgânicos e orgânicos. Não possuem uso clínico.
2. O tipo II é ativador alostérico que ativa o receptor de forma indireta. Um dos compostos é o **cinacalcete**, que está sendo utilizado para o tratamento do hiperparatiroidismo (Fig. 35.3; Peacock *et al.*, 2005).

NOVAS TERAPIAS EM POTENCIAL

O recente aumento substancial do conhecimento do processo de remodelamento ósseo (Deal, 2009; Yasothan & Kar, 2008) abriu possibilidades para novos enfoques terapêuticos que podem gerar novos fármacos de utilização clínica em futuro próximo. Incluem-se:

- inibidores de RANKL (p. ex., o anticorpo monoclonal **denosumabe**)
- inibidores de cathepsina K (p. ex., **odanacatibe**)
- OPG humana recombinante para o tratamento da doença de Paget (Deftos, 2005).

Outros fármacos promissores são discutidos por Deal (2009).

REFERÊNCIAS E LEITURA ADICIONAL

Doenças e remodelagem ósseas

- Boyce, B.F., Xing, L., 2008. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. *Arch. Biochem. Biophys.* 473, 139–146. (Boa revisão sobre o papel de RANK/RANKL/OPG na formação dos osteoclastos e os fatores de transcrição envolvidos)
- Compston, J., 2009. Clinical and therapeutic aspects of osteoporosis. *Eur. J. Radiol.* 71, 388–391. (Cobertura breve da epidemiologia, aspectos clínicos, patogênese e fármacos atualmente utilizados)
- Deal, C., 2009. Potential new drug targets for osteoporosis. *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* 5, 174–180. (Excelente revisão; boas figuras)
- Deftos, L.J., 2005. Treatment of Paget's disease—taming the wild osteoclast. *N. Engl. J. Med.* 353, 872–875. (Editorial que fala sobre a utilização do OPG e do ácido zoledrônico para a doença de Paget; excelente figura. Veja também o artigo de Cundy *et al.*, no mesmo volume, pp. 918–923)
- Gallagher, J.C., 2008. Advances in bone biology and new treatments for bone loss. *Maturitas* 20, 65–69. (Artigo sobre a prevenção da perda óssea pelo denosumabe através do direcionamento para o sistema RANK/RANKL/OPG)
- Heaney, R.P., Recker, R.R., 2005. Combination and sequential therapy for osteoporosis. *N. Engl. J. Med.* 353, 624–625. (Editorial)
- Horowitz, M.C., Xi, Y., Wilson, K., Kacena, M.A., 2001. Control of osteoclastogenesis and bone resorption by members of the TNF family of receptors and ligands. *Cytokine Growth Factor Rev.* 12, 9–18. (Minirrevisão que vale a pena ser lida, boas figuras)
- Khosla, K., Westendorf, J.J., Oursler, M.J., 2008. Building bone to reverse osteoporosis and repair fractures. *J. Clin. Invest.* 118, 421–428. (Boa revisão; cobre o papel da sinalização Wnt e da secreção de esclerostina)
- Reichel, H., Koefler, H.P., Norman, A.W., 1989. The role of the vitamin D endocrine system in health and disease. *N. Engl. J. Med.* 320, 980–991. (Revisão excelente, abrangente e recente)
- Reid, R., 2008. Anti-resorptive therapies for osteoporosis. *Semin. Cell Dev. Biol.* 19, 5473–5478. (Excelente revisão sobre as ações dos fármacos antirreabsortivos novos e em desenvolvimento)
- Roodman, G.D., 2004. Mechanisms of bone metastasis. *N. Engl. J. Med.* 350, 1655–1664. (Possui uma excelente seção sobre remodelamento ósseo, com boas figuras)
- Salusky, I.B., 2005. Are new vitamin D analogues in renal bone disease superior to calcitriol? *Pediatr. Nephrol.* 20, 393–398.
- Stewart, J.F., 2004. Translational implications of the parathyroid calcium receptor. *N. Engl. J. Med.* 351, 324–326. (Artigo sucinto e com figuras úteis)
- Tolar, J., Teitelbaum, S.L., Orchard, P.J., 2004. Osteopetrosis. *N. Engl. J. Med.* 351, 2839–2849. (Revisão muito boa; possui uma excelente seção sobre a biologia dos osteoclastos, com figuras muito boas)
- van Staa, T.P., Dennison, E.M., Leufkens, H.G., Cooper, C., 2001. Epidemiology of fractures in England and Wales. *Bone* 29, 517–522.
- Wright, H.L., McCarthy, H.S., Middleton, J., Marshall, M.J., 2009. RANK, RANKL and osteoprotegerin in bone biology and disease. *Curr. Rev. Musculoskelet. Med.* 2, 56–64. (Sinopse sobre as estruturas de RANK, RANKL e OPG, e a via de sinalização intracelular RANK/RANKL com uma revisão sobre doenças associadas ao seu mau funcionamento)

Fármacos utilizados para o tratamento de doenças ósseas

- Brennan, T.C., Rybchyn, M.S., Green, W., *et al.*, 2009. Osteoblasts play key roles in the mechanisms of action of strontium ranelate. *Br. J. Pharmacol.* 57, 1291–1300. (Um estudo em células humanas que mostra que o ranelato de estrôncio atua, pelo menos parcialmente, ativando o receptor sensor de cálcio)
- Brixen, K.T., Christensen, P.M., Ejersted, C., Langdahl, B.L., 2004. Teriparatide (biosynthetic human parathyroid hormone 1–34): a new paradigm in the treatment of osteoporosis. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 94, 260–270. (Uma minirrevisão sobre a ação, mecanismo de ação, estudos clínicos e efeitos adversos)
- Clemett, D., Spenser, C.M., 2000. Raloxifene: a review of its use in postmenopausal osteoporosis. *Drugs* 60, 379–411. (Uma revisão abrangente sobre mecanismo de ação, farmacologia, aspectos farmacocinéticos, usos terapêuticos e efeitos adversos do raloxifeno)
- Cummings, S.R., San Martin, J., McClung, M.R., *et al.*, 2009. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N. Engl. J. Med.* 361, 818–820. (“Teste de Liberação” com 239 colaboradores. O denosumabe foi eficaz na redução do risco de fratura em mulheres com osteoporose)
- Fogelman, I., Blake, G.M., 2005. Strontium ranelate for the treatment of osteoporosis. *Br. Med. J.* 330, 1400–1401. (Análise editorial direta)
- Khosla, K., 2009. Increasing options for the treatment of osteoporosis. *N. Engl. J. Med.* 361, 818–820 (Editorial útil)
- Nemeth, E.F., Heaton, W.H., Miller, M., *et al.*, 2004. Pharmacodynamics of the type II calcimimetic compound cinacalcet HCl. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 398, 627–635. (Estudo detalhado sobre os aspectos

farmacocinéticos e ação farmacológica do hidrocloreto de cinacalcete)

Peacock, M., Bilezikian, J.P., Klassen, P.S., et al., 2005. Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcaemia in patients with primary hyperparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90, 135–141.

Quattrocchi, E., Kourlas, H., 2004. New drugs. Teriparatide: a review. *Clin. Ther.* 26, 841–854. *(Excelente revisão)*

Reginster, J.Y., Deroisy, R., Neuprez, A., et al., 2009. Strontium ranelate: new data on fracture prevention and mechanisms of action. *Curr. Osteoporos. Rep.* 7, 96–102. *(Salienta que, em estudos de 5 anos, esse fármaco se mostrou eficaz tanto na redução da reabsorção óssea quanto na estimulação da formação óssea, e possui uma relação risco/benefício positiva)*

Rogers, M.J., 2003. New insights into the mechanisms of action of the bisphosphonates. *Curr. Pharm. Des.* 9, 2643–2658. *(Cobre os diferen-*

tes mecanismos de ação tanto dos bisfosfonatos simples quanto dos nitrogenados)

Stewler, G.J., 2005. Decimal point—osteoporosis therapy at the 10-year mark. *N. Engl. J. Med.* 350, 1172–1174. *(Artigo direto com foco principal sobre os bisfosfonatos; excelentes figuras sobre a ação dos bisfosfonatos)*

Whyte, M.P., 2006. The long and the short of bone therapy. *N. Engl. J. Med.* 354, 860–863. *(Artigo sucinto sobre o estado atual e as possibilidades futuras para a terapia óssea. Excelentes figuras)*

Yasothan, U., Kar, S., 2008. Osteoporosis: overview and pipeline. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 7, 725–726.

Yasothan, U., Santwana, K., 2008. From the analyst's couch. Osteoporosis: overview and pipeline. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 7, 725–726. *(Delineia de maneira direta os fármacos antiosteoporose atuais e os novos fármacos nas fases I e II de desenvolvimento)*

36

Transmissão química e ação de fármacos no sistema nervoso central

CONSIDERAÇÕES GERAIS

A função cerebral é a única parte mais importante da fisiologia que define a diferença entre os seres humanos e as outras espécies. As alterações da função cerebral, sejam primárias ou secundárias às disfunções de outros sistemas, são uma importante preocupação da sociedade humana e um campo no qual a intervenção farmacológica desempenha papel-chave. Neste capítulo, introduzimos alguns dos princípios básicos da neurofarmacologia que substanciam muito do material no restante desta seção.

INTRODUÇÃO

Há duas razões pelas quais a compreensão da ação dos fármacos no sistema nervoso central (SNC) representa problema particularmente desafiador. A primeira é que os fármacos que atuam centralmente são de especial significância para a humanidade. Eles não são apenas da maior importância terapêutica,¹ são também os fármacos que os seres humanos mais comumente se autoadministram por motivos não médicos (p. ex., álcool, chá e café, maconha [*cannabis*], nicotina, opioides, anfetaminas etc.). A segunda razão é que o SNC é funcionalmente muito mais complexo que qualquer outro sistema no corpo, e isso torna a compreensão dos efeitos dos fármacos muito mais difícil. A relação entre o comportamento das células individualmente e o do órgão como um todo é muito menos direta no cérebro que em outros órgãos. Atualmente, o vínculo entre a ação de um fármaco, aos níveis bioquímico e celular, e seus efeitos na função cerebral permanece, em sua maior parte, misterioso. O mapeamento funcional do cérebro está começando a mostrar as relações entre a atividade cerebral em regiões específicas e a função mental, e essa ferramenta está sendo cada vez mais utilizada para experimentar os efeitos dos fármacos. Apesar disso, a resolução relativamente grosseira (escala milimétrica) atualmente possível com os métodos de mapeamento está muito longe de ser capaz de revelar os eventos ao nível dos neurônios e das sinapses, individualmente. A despeito do progresso sustentado na compreensão dos efeitos celulares e bioquímicos produzidos pelos fármacos de ação central, e do aumento do uso do mapeamento cerebral para estudar a função cerebral e os efeitos dos fármacos, o abismo entre nossa compreensão da ação do fármaco ao nível celular e aos níveis funcional e comportamental mantém-se, na maior parte das vezes, muito amplo.

Algumas bases foram, no entanto, estabelecidas, algumas mais firmemente que outras. Assim, a relação entre as vias dopaminérgicas no sistema extrapiramidal e os efeitos dos

fármacos para aliviar ou exacerbar os sintomas da doença de Parkinson (Cap. 39) está bem esclarecida. Muitos fármacos que atuam no SNC são usados para tratar alterações psiquiátricas que são definidas de acordo com sua sintomatologia, e não com base nos fatores causais ou nos sinais e investigações clínicas. O que é chamado “esquizofrenia” ou “depressão”, com base nos sintomas particulares, é provável que consista em várias alterações distintas causadas por diferentes mecanismos e respondendo aos fármacos de maneiras diferentes. Muito esforço está sendo despendido para apontar a base biológica das alterações psiquiátricas — passo necessário para melhorar o desenho de melhores fármacos para uso clínico — porém a tarefa é amedrontadora e o progresso é lento.

Neste capítulo, delineamos os princípios gerais que governam a ação dos fármacos no SNC. A maioria dos fármacos neuroativos atua interferindo nos sinais químicos subjacentes à função cerebral, e os próximos dois capítulos discutem os principais sistemas transmissores do SNC e as maneiras pelas quais os fármacos os afetam. No Capítulo 39, focalizamos as doenças neurodegenerativas, e os capítulos seguintes desta seção relacionam-se com as principais classes de fármacos neuroativos atualmente em uso.

Informações adicionais serão encontradas nos livros-textos de neurobiologia, tais como o de Kandel *et al.* (2000) e Bear *et al.* (2006), e nos textos de neurofarmacologia, como os de Nestler *et al.* (2008) e Iversen *et al.* (2009).

SINALIZAÇÃO QUÍMICA NO SISTEMA NERVOSO

O cérebro (como qualquer outro órgão do corpo!) é basicamente uma máquina química; ele controla as principais funções de um animal superior em escalas de tempo que variam de milissegundos (p. ex., devolver um saque de 160 km/h em um jogo de tênis) até anos (p. ex., lembrar de como se anda de bicicleta).² Os mecanismos de sinalização química cobrem uma faixa dinâmica correspondentemente ampla, como se resume, de maneira muito geral, na Figura 36.1. Atualmente, nós compreendemos muito sobre os efeitos dos fármacos nos eventos da extremidade distal do espectro — transmissão sináptica e neuromodulação —, porém muito menos sobre os processos adaptativos de longo prazo, embora esteja bastante evidente que estes últimos são de grande importância nas alterações neurológicas e psiquiátricas que são suscetíveis a tratamento medicamentoso.

O conceito original da neurotransmissão concebia uma substância liberada pelo neurônio que atua rapidamente, brevemente e à curta distância da membrana do neurônio (pós-sináptico) adjacente, causando excitação ou inibição. Os princípios delineados no Capítulo 12 aplicam-se tanto ao sistema nervoso central quanto ao periférico. Está agora esclarecido que os mediadores químicos no cérebro podem

¹Na Grã Bretanha, em 2008/2009, 145 milhões de prescrições (cerca de 20% de todas as prescrições), com custo de 1,7 bilhão de libras, foram para fármacos que atuam no SNC, como definido pelo *British National Formulary* (Bulário Nacional Britânico). Isso significa quase dois fármacos por pessoa em toda a população.

²A memória dos nomes dos fármacos e dos fatos básicos da farmacologia parece situar-se em algum lugar na metade dessa faixa (tendendo para a extremidade curta).

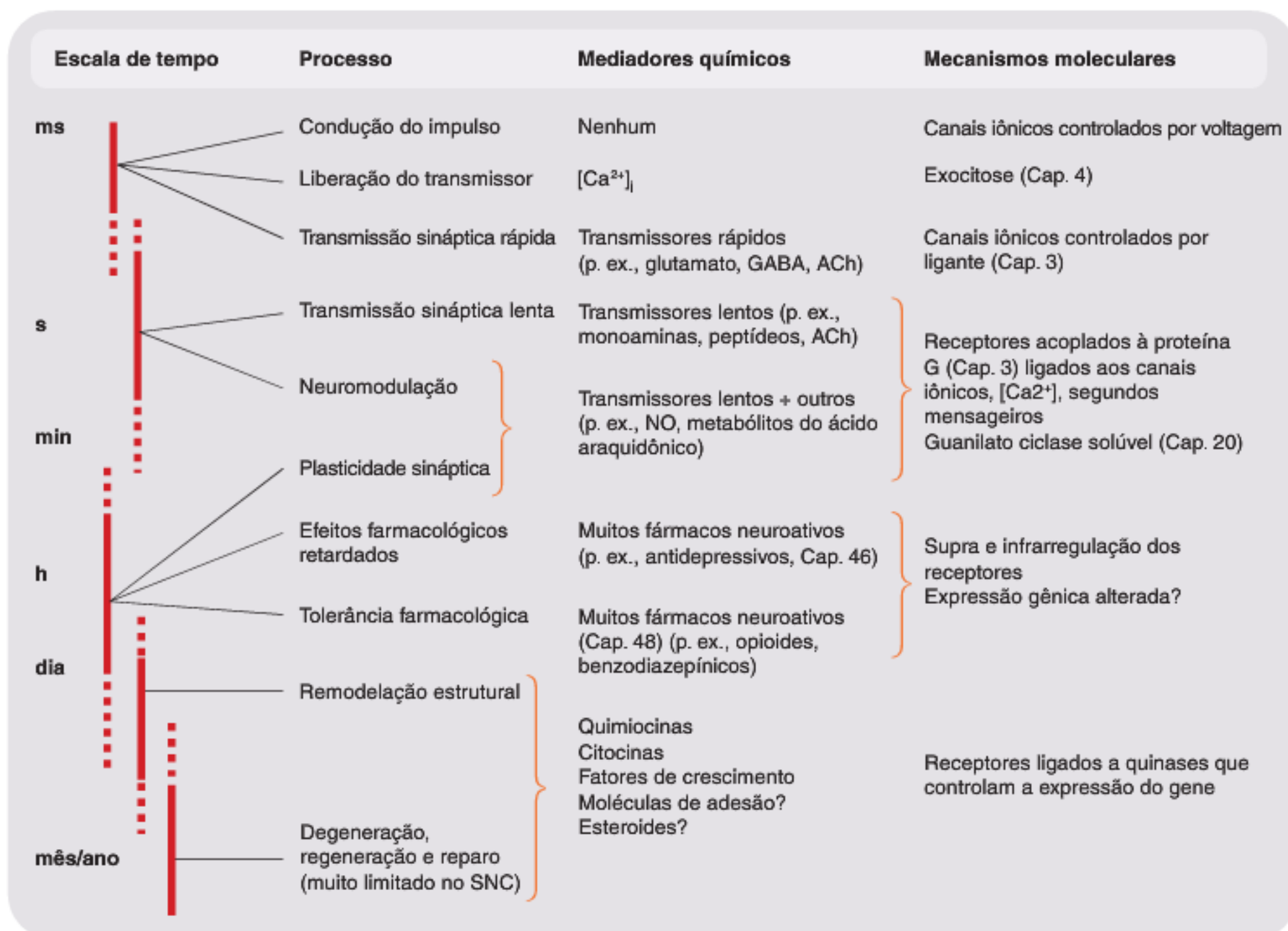


Fig. 36.1 Sinalização química no sistema nervoso. O conhecimento dos mediadores e dos mecanismos torna-se mais esparsa à medida que se move dos eventos rápidos da transmissão sináptica para os mais lentos, envolvendo remodelação e alterações da expressão dos genes. ACh, acetilcolina; SNC, sistema nervoso central; NO, óxido nítrico.

produzir efeitos de curta e de longa duração; que eles podem atuar muito difusamente, em distância considerável do local de liberação; e que eles podem produzir diversos efeitos, por exemplo, na síntese do transmissor, na expressão dos receptores do neurotransmissor e na morfologia neuronal, além de afetarem a condução iônica da membrana celular pós-sináptica. O termo *neuromodulador* é frequentemente utilizado para se referir a determinado mediador cujas ações não se adaptam ao conceito original de neurotransmissor. O termo não está claramente definido, e cobre não apenas os mediadores neuropeptídicos de ação difusa, como também mediadores tais como o óxido nítrico e os metabólitos do ácido araquidônico, que não são armazenados e liberados como os neurotransmissores convencionais, e podem vir de células não neuronais, particularmente da glia, bem como de neurônios. Em geral, a *neuromodulação* relaciona-se com a plasticidade sináptica, incluindo os eventos fisiológicos de curto prazo, tais como a regulação da liberação do transmissor pré-sináptico ou da excitabilidade pós-sináptica. Os efeitos *neurotróficos* de longo prazo estão envolvidos na regulação do crescimento e da morfologia dos neurônios, bem como em suas propriedades funcionais. A Tabela 36.1 resume os tipos de mediadores químicos que operam no SNC.

As células gliais, particularmente os astrócitos, que são as principais células não neuronais no SNC e que excedem em número os neurônios em 10 para 1, também desempe-

nam importante papel sinalizador. Consideradas principalmente como células de manutenção, cuja função era meramente cuidar dos neurônios exigentes, elas estão cada vez mais sendo vistas como “neurônios inexcitáveis”, desempenhando importante papel na comunicação (Barres, 2008), se bem que em escala de tempo mais lenta que a da comunicação neuronal. Essas células expressam determinada gama de receptores e transportadores semelhantes aos presentes nos neurônios, e também liberam ampla variedade de mediadores, incluindo glutamato, D-serina, mediadores lipídicos e fatores de crescimento. Elas respondem a sinais químicos dos neurônios e também dos astrócitos vizinhos e das células microgliais (as equivalentes aos macrófagos no SNC, que funcionam de modo muito parecido com as células inflamatórias nos tecidos periféricos). O acoplamento elétrico entre os astrócitos faz com que eles respondam em conjunto com uma região cerebral em particular, controlando assim o ambiente químico no qual os neurônios operam. Embora não conduzam potenciais de ação e não enviem sinais para outras partes do corpo, os astrócitos são, em outros aspectos, muito similares aos neurônios e desempenham papel crucial da comunicação dentro do cérebro. Entretanto, como eles são difíceis de serem estudados *in situ*, nosso conhecimento de como eles funcionam e de como respondem aos fármacos é ainda fragmentado. Esta é uma área para se observar mais de perto.

Tabela 36.1 Tipos de mediadores químicos no sistema nervoso central

Tipo de mediador ^a	Exemplos	Alvos	Função principal
Mediadores convencionais de pequenas moléculas	Glutamato, GABA, acetilcolina, dopamina, 5-hidroxitriptamina etc.	Canais iônicos controlados por voltagem Receptores acoplados à proteína Gs	Neurotransmissão sináptica rápida e lenta Neuromodulação
Neuropeptídeos	Substância P, neuropeptídeo Y, endorfinas, fator de liberação de corticotrofina etc.	Receptores acoplados à proteína G	Neuromodulação
Mediadores lipídicos	Prostaglandinas, endocanabinoides	Receptores acoplados à proteína G	Neuromodulação
Óxido nítrico	—	Guanilato ciclase	Neuromodulação
Neurotrofinas, citocinas	Fator de crescimento neuronal, fator neurotrófico derivado do cérebro, interleucina-1	Receptores ligados à quinase	Crescimento neuronal, sobrevivência e plasticidade funcional
Esteroides	Andrógenos, estrógenos	Receptores nucleares e receptores de membrana	Plasticidade funcional

^aA maior parte da farmacologia do sistema nervoso central está atualmente centralizada nos mediadores de pequenas moléculas e, menos comumente, nos neuropeptídeos. Outros tipos de mediadores ainda têm de ser usados como alvo para propósitos terapêuticos.

Transmissão química no sistema nervoso central



- Os processos básicos da transmissão sináptica no sistema nervoso central são essencialmente similares aos que operam na periferia (Cap. 12).
- As células gliais, particularmente os astrócitos, participam ativamente da sinalização química, funcionando essencialmente como “neurônios inexcitáveis”.
- Os termos *neurotransmissor*, *neuromodulador* e *fator neurotrófico* referem-se a mediadores químicos que operam em diferentes escalas de tempo. Em geral:
 - os neurotransmissores rápidos (p. ex., glutamato, GABA) operam através de canais iônicos operados por voltagem
 - os neurotransmissores lentos e os neuromoduladores (p. ex., dopamina, neuropeptídeos, prostanoídes) operam principalmente através dos receptores acoplados à proteína G.
 - os *neurotransmissores* são liberados pelos terminais pré-sinápticos e produzem rápidas respostas excitatórias ou inibitórias rápidas nos neurônios pós-sinápticos
 - os *neuromoduladores* são liberados pelos neurônios e pelos astrócitos e produzem respostas pré ou pós-sinápticas mais lentas
 - os *fatores neurotróficos* são liberados principalmente por células não neuronais, e agem sobre receptores acoplados à tirosina quinase, os quais regulam a expressão gênica, e controlam o crescimento neuronal e as características fenotípicas
- O mesmo agente (p. ex., glutamato, 5-hidroxitriptamina, acetilcolina) pode agir tanto através dos canais controlados por voltagem quanto dos receptores acoplados à proteína G e funcionar tanto como neurotransmissor quanto como neuromodulador.
- Muitos mediadores químicos, incluindo o glutamato, o óxido nítrico e os metabólitos do ácido araquidônico são produzidos tanto pela glia quanto pelos neurônios.
- Muitos mediadores (p. ex., citocinas, quimiocinas, fatores do crescimento e esteroides) controlam alterações de longo prazo no cérebro (p. ex., plasticidade sináptica e remodelamento), principalmente afetando a transcrição do gene.

ALVOS PARA A AÇÃO DOS FÁRMACOS

▼ Para recapitular o que foi discutido nos Capítulos 2 e 3, os fármacos neuroativos atuam em um dos quatro tipos de proteínas-alvo, especificamente os canais iônicos, os receptores, as enzimas e as proteínas transportadoras. Das quatro principais famílias de receptores — receptores inotrópicos, receptores acoplados à proteína G, receptores ligados a quinases e receptores nucleares — os fármacos atuais têm como alvo principalmente as duas primeiras.

Nas últimas duas ou três décadas, o conhecimento sobre esses alvos no SNC se acumulou rapidamente, particularmente como se segue.

- Assim como aconteceu com 40 ou mais pequenas moléculas e mediadores peptídicos, tornou-se evidente a importância de outros mediadores “não clássicos” — óxido nítrico, eucosanoídes, fatores de crescimento etc. (Baranão *et al.*, 2001).
- Revelou-se uma diversidade molecular considerável de moléculas de receptores e de canais iônicos (Cap. 3).
- Todos os receptores e canais são expressos em pelo menos três ou quatro (frequentemente mais) subtipos, com distribuições bastantes características em diferentes áreas cerebrais. Na maioria dos casos, estamos apenas começando a descobrir o significado dessa diversidade em nível funcional, através de estudos em animais “knockout” e “knock-in” para determinados genes. Do ponto de vista farmacológico, a diversidade molecular desses alvos aumenta a possibilidade do desenvolvimento de fármacos mais seletivos, por exemplo, fármacos que interagem somente com um receptor GABA_A, sem afetar os demais (Cap. 43). O potencial desses novos enfoques em termo de fármacos melhorados para o tratamento de doenças neurológicas e psiquiátricas é grande, porém inalcançável no momento.
- A fisiopatologia da neurodegeneração em situações como a doença de Alzheimer e os acidentes vasculares está começando a ser compreendida (Cap. 39), e progressos estão sendo feitos na compreensão dos mecanismos subjacentes à dependência aos fármacos (Cap. 48). Esses avanços estão sugerindo novas estratégias para o tratamento dessas patologias incapacitantes. Outras áreas da pesquisa cerebral (p. ex., a neurobiologia da epilepsia, da esquizofrenia e das doenças depressivas) estão avançando menos rapidamente, porém ainda há progresso a ser relatado.

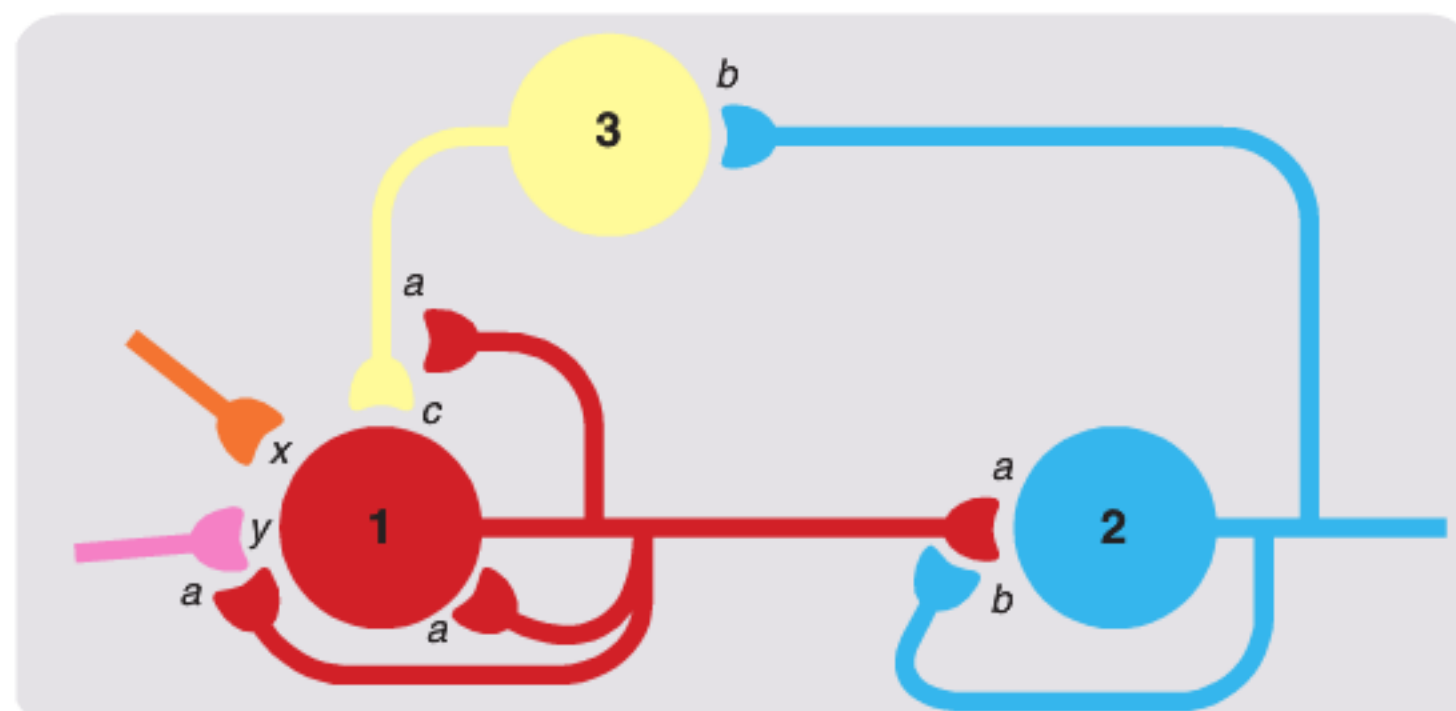


Fig. 36.2 Esquema simplificado das interconexões neuronais no sistema nervoso central. Os neurônios 1, 2 e 3 são mostrados liberando os transmissores *a*, *b* e *c*, respectivamente, que podem ser excitatórios ou inibitórios. Botões do neurônio 1 terminam no neurônio 2, mas também no próprio neurônio 1, e nos terminais pré-sinápticos dos outros neurônios que fazem conexões sinápticas com o neurônio 1. O neurônio 2 também retroalimenta o neurônio 1 por intermédio do interneurônio 3. Os transmissores (*x* e *y*) liberados pelos outros neurônios também atuam no neurônio 1. Mesmo com essa simples rede, os efeitos da interferência induzida pelo fármaco nos sistemas transmissores específicos podem ser difíceis de prever.

AÇÃO DE FÁRMACOS NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Nós já enfatizamos que os mecanismos moleculares e celulares subjacentes à ação dos fármacos no SNC e no periférico são essencialmente semelhantes. A compreensão de como os fármacos afetam a função cerebral, entretanto, é dificultada por vários fatores. Um deles é a complexidade das interconexões neuronais no cérebro — o diagrama da rede elétrica. A Figura 36.2 ilustra, de maneira esquemática, os tipos de interconexões que existem tipicamente para, digamos, um neurônio adrenérgico no *locus coeruleus* (Cap. 38), mostrado como **neurônio 1** no diagrama, liberando o **transmissor *a*** no seu terminal. A liberação de *a* afeta o **neurônio 2** (que libera o **transmissor *b***), e também afeta o neurônio 1 por retroalimentação (*feedback*) direta e, indiretamente, por afetar os impulsos pré-sinápticos que chegam ao neurônio 1. O padrão de descarga do neurônio 2 também afeta o sistema, parcialmente através das conexões interneuronais (**neurônio 3**, liberando o **transmissor *c***). Até mesmo nesse nível grosseiro e extremamente simplificado, os efeitos sobre o sistema do bloqueio ou do reforço na liberação ou nas ações de um dos transmissores são difíceis de serem previstos, e dependerão sobremaneira da força relativa das várias conexões sinápticas excitatórias e inibitórias e dos impulsos externos (*x* e *y* no diagrama). Adicionada a essa complexidade, ao nível das conexões interneuronais, essa a influência das células gliais, mencionadas anteriormente.

Um fator adicional importante de complicação é que uma faixa de respostas adaptativas secundárias é geralmente colocada em ação por qualquer perturbação do sistema induzida pelo fármaco. Tipicamente, o aumento na liberação do transmissor, ou interferência na captação dele, é contrabalançado pela inibição da síntese do transmissor, pelo reforço na expressão do transportador ou pela diminuição da expressão do receptor. Essas alterações, que envolvem alteração da expressão do gene, geralmente levam tempo (horas, dias ou semanas) para desenvolverem-se e não estão evidentes nas experiências farmacológicas agudas.

Em situação clínica, os efeitos dos fármacos psicotrópicos levam, com frequência, semanas para desenvolverem-se; assim, é provável que reflitam as respostas adaptativas em vez dos efeitos farmacodinâmicos imediatos do fármaco. Isso está bem documentado para os fármacos antidepressivos

(Cap. 46) e para alguns fármacos antipsicóticos (Cap. 45). O desenvolvimento da dependência de fármacos, como opioides, benzodiazepínicos e psicoestimulantes, é, da mesma forma, gradual (Cap. 48). Assim, tem-se que levar em conta não apenas a interação primária do fármaco com seu alvo, mas também a resposta secundária do cérebro a esse efeito primário; e, frequentemente, é a resposta secundária, e não o efeito primário, que leva ao benefício clínico.

BARREIRA HEMATOENCEFÁLICA

▼ Fator adicional importante na farmacologia do SNC é a existência da barreira hematoencefálica (Cap. 8), cuja penetração requer que as moléculas atravessem as células endoteliais vasculares em vez de passar entre elas. Em geral, apenas as pequenas moléculas não polares podem difundir-se passivamente através das membranas celulares. Alguns fármacos neuroativos

Ação dos fármacos no sistema nervoso central



- Os tipos básicos de alvos dos fármacos (canais iônicos, receptores, enzimas e proteínas transportadoras) descritos no Capítulo 3 aplicam-se ao sistema nervoso central da mesma forma que em outros lugares.
- A maioria desses alvos ocorre em várias isoformas moleculares diferentes, originando diferenças na função e na farmacologia.
- Muitos dos fármacos neuroativos atualmente disponíveis são relativamente inespecíficos, afetando vários alvos diferentes, sendo os principais os receptores, os canais iônicos e os transportadores.
- A relação entre o perfil farmacológico e o efeito terapêutico dos fármacos neuroativos é, com frequência, obscura.
- As respostas secundárias à interação primária do fármaco com seu alvo, de desenvolvimento lento, são frequentemente importantes (p. ex., a eficácia retardada dos fármacos antidepressivos e a tolerância e a dependência aos opiáceos).

Tabela 36.2 Classificação geral dos fármacos que atuam no sistema nervoso central

Classe	Definição	Exemplos	Capítulo
Agentes anestésicos gerais	Fármacos utilizados para produzir anestesia geral	Isoflurano, propofol	40
Fármacos analgésicos	Fármacos utilizados clinicamente para o controle da dor	Opioides, carbamazepina, gabapentina	41
Ansiolíticos e sedativos Sinônimos: hipnóticos, sedativos, tranquilizantes menores	Fármacos que reduzem a ansiedade e causam sono	Benzodiazepínicos	43
Fármacos antiepiléticos Sinônimo: anticonvulsivantes	Fármacos utilizados para reduzir convulsões	Carbamazepina, valproato, lamotrigina	44
Fármacos antipsicóticos Sinônimos: fármacos neurolépticos, ^a fármacos antiesquizofrênicos, tranquilizantes maiores	Fármacos utilizados para aliviar os sintomas da esquizofrenia	Clozapina, haloperidol, risperidona	45
Fármacos antidepressivos	Fármacos utilizados para aliviar os sintomas da depressão	Inibidores seletivos da recaptação de serotonina, antidepressivos tricíclicos, inibidores da monoamino-oxidase	46
Estimulantes psicomotores Sinônimo: psicoestimulantes	Fármacos que promovem vigília e euforia	Anfetamina, cocaína, metilfenidato, cafeína	47
Fármacos psicomiméticos Sinônimos: alucinógenos, psicodislépticos ^a	Fármacos que causam alterações na percepção (principalmente alucinações visuais) e no comportamento, de modo que não podem ser simplesmente caracterizadas como efeitos sedativos ou estimulantes	Dietilamida do ácido lisérgico, mescalina, fenciclidina	47
Fármacos que melhoram a cognição ^b Sinônimos: fármacos nootrópicos	Fármacos que melhoram a memória e o desempenho cognitivo	Inibidores da acetilcolinesterase: donepezila, galantamina, rivastigmina Antagonistas do receptor de NMDA: memantina Outros: piracetam	39 37

^aEsses termos estranhos são remanescentes da classificação proposta por Javet, em 1903, que diferenciava psicolépticos (depressores da função mental), psicoanalépticos (estimulantes da função mental) e psicodislépticos (fármacos que promoviam alteração na função mental). O termo neuroléptico (literalmente "convulsão dos neurônios") foi estabelecido 50 anos depois para descrever fármacos semelhantes à clorpromazina. Provavelmente, recebeu esse nome em razão de sua curta duração de efeito, em vez de pelo seu sentido literal.

^bEssa é uma categoria desejável, em que muitas classes de fármacos que melhoraram o aprendizado e a memória em testes em animais não mostraram eficácia em humanos.

penetram dessa maneira na barreira hematoencefálica, porém muitos o fazem através de transportadores que, ou facilitam a entrada no cérebro, ou a diminuem, bombeando o composto do interior da célula endotelial de volta para a corrente sanguínea. Fármacos que conseguem penetrar dessa maneira incluem a **L-dopa** (Cap. 39), o **valproato** (Cap. 44) e vários sedativos antagonistas da histamina (Cap. 17). A extrusão ativa de fármacos do cérebro ocorre através da glicoproteína P, um transportador de efluxo de fármacos regulado pelo ATP, e através de proteínas transportadoras relacionadas (Cap. 8). Os fármacos que são excluídos do cérebro incluem muitos fármacos antibacterianos e anticancerígenos, enquanto a concentração de alguns fármacos que atuam no SNC — incluindo determinados fármacos opioides, antidepressivos, antipsicóticos e antiepiléticos — pode ser limitada pela extrusão ativa do cérebro (Linnet & Ejning, 2008). Além disso, a variação da atividade dos transportadores de efluxo entre indivíduos devido aos níveis de expressão ou variação gênica e o potencial para interação medicamentosa ao nível desses transportadores, devido à inibição ou

indução da atividade por outros fármacos, está se tornando fator importante a ser considerado.

CLASSIFICAÇÃO DOS FÁRMACOS PSICOTRÓPICOS

Os fármacos psicotrópicos são definidos como aqueles que afetam o humor e o comportamento. Uma vez que esses índices da função cerebral são difíceis de serem definidos e medidos, não há base consistente para classificar os fármacos psicotrópicos. Em vez disso, nós encontramos mistura confusa de termos relacionados com a estrutura química (*benzodiazepínicos*, *butirofenonas* etc.), com o alvo bioquímico (*inibidores da monoamino-oxidase*, *inibidores da recaptação de serotonina* etc.), com o efeito comportamental (*alucinógenos*, *estimulantes psicomotores*) ou com o uso clínico (*antidepressivos*, *agentes antipsicóticos*, *fármacos antiepiléticos* etc.), juntamente com várias cate-

gorias francamente indefiníveis (*fármacos antipsicóticos atípicos, fármacos nootrópicos*), colocadas para maior confusão.

Entretanto, reclamar da terminologia é infrutífero. A classificação geral apresentada na Tabela 36-2 está baseada naquela sugerida em 1967 pela Organização Mundial da Saúde; embora com defeitos, ela oferece a base para o material apresentado a seguir (Caps. 37-48).

Alguns fármacos desafiam a classificação por esse esquema, por exemplo, o **lítio** (Cap. 46), que é usado no tratamento da psicose maníaco-depressiva, e a **cetamina** (Cap. 40), que é classificada como anestésico dissociativo, porém produz efeitos psicotrópicos bastante semelhantes aos produzidos pela fenciclidina.

Na prática, o uso dos fármacos na doença psiquiátrica frequentemente mistura categorias terapêuticas. Por exemplo, é comum que os fármacos antipsicóticos sejam usados como “tranquilizantes” para controlar ansiedade extrema ou pacientes inquietos, ou para tratar depressão grave. Os fármacos antidepressivos, geralmente, são utilizados para o tratamento da ansiedade (Cap. 43) e dor neuropática (Cap. 41), e certos psicoestimulantes apresentam eficácia comprovada no tratamento das crianças hiperativas. Aqui nós teremos que aderir às categorias farmacológicas convencionais, porém é preciso ser enfatizado que, no uso clínico, essas distinções são frequentemente negligenciadas.

REFERÊNCIAS E LEITURA ADICIONAL

- Barañano, D.E., Ferris, C.D., Snyder, S.H., 2001. Atypical neural messengers. *Trends Neurosci.* 24, 99–106. (*Revisão sucinta e moderna sobre alguns mediadores conhecidos, como o óxido nítrico, e alguns supostos mediadores, como o monóxido de carbono e a D-serina*)
- Barres, B.A., 2008. The mystery and magic of glia: a perspective on their roles in health and disease. *Neuron* 60, 430–440. (*Revisão grande sobre o papel das células da glia no desenvolvimento, função e doença cerebral*)
- Bear, M.F., Connors, B.W., Paradiso, M.A., 2006. *Neuroscience: exploring the brain*, third ed. Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore. (*Livro-texto abrangente sobre neurociência*)
- Iversen, L.L., Iversen, S.D., Bloom, F.E., Roth, R.H., 2009. *Introduction to neuropsychopharmacology*. Oxford University Press, New York. (*Texto excelente e legível focado nos aspectos básicos em vez dos clínicos*)
- Kandel, E., Schwartz, J.H., Jessell, T.M., 2000. *Principles of neural science*, fourth ed. Elsevier, New York. (*Texto padrão, excelente e detalhado sobre neurobiologia – pequena ênfase na farmacologia*)
- Linnet, K., Ejsing, T.B., 2008. A review on the impact of P-glycoprotein on the penetration of drugs into the brain. Focus on psychotropic drugs. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 18, 157–169. (*Revisão sobre como a glicoproteína P pode limitar a concentração no cérebro de fármacos antidepressivos e antipsicóticos*)
- Nestler, E.J., Hyman, S.E., Malenka, R.C., 2008. *Molecular neuropharmacology*, second ed. McGraw-Hill, New York. (*Livro bom e moderno*)

Aminoácidos transmissores

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Neste capítulo, discutiremos os principais neurotransmissores no sistema nervoso central (SNC): especificamente, o transmissor excitatório glutamato e os transmissores inibitórios GABA e glicina. Esta é uma área na qual o interesse científico tem sido intenso nos últimos anos. A exposição das complexidades dos receptores aminoácidos e dos mecanismos de sinalização esdareceu consideravelmente seu papel na função cerebral e em seus prováveis envolvimento nas doenças do SNC. Fármacos que têm como alvo receptores e transmissores específicos foram desenvolvidos, porém a transposição desse conhecimento para o desenvolvimento de fármacos para uso terapêutico só agora está começando a acontecer. Aqui, apresentamos os princípios farmacológicos e incluímos referências recentes para aqueles que buscam mais detalhes.

AMINOÁCIDOS EXCITATÓRIOS

AMINOÁCIDOS EXCITATÓRIOS COMO TRANSMISSORES NO SNC

O L-glutamato é o transmissor excitatório principal e onipresente no SNC (ver Cotman *et al.*, 1995, para revisão geral). O aspartato desempenha papel similar em certas regiões do cérebro, e possivelmente também o homocisteato, porém isso é controverso.

▼ A conscientização da importância do glutamato veio lentamente (Watkins & Jane, 2006). Nos anos de 1950, trabalhos com o sistema nervoso periférico destacaram os papéis transmissores da acetilcolina e das catecolaminas, e, como o cérebro também continha essas substâncias, parecia haver poucas razões para investigações adicionais. A presença do ácido γ -aminobutírico (GABA; ver adiante) no cérebro e seu poderoso efeito inibitório nos neurônios foram descobertos nos anos de 1950, e seu papel como transmissor foi postulado. Ao mesmo tempo, o trabalho do grupo de Curtis em Cambera mostrou que o glutamato e vários outros aminoácidos ácidos produziam forte efeito excitatório, porém parecia inconcebível que esses metabólitos tão comuns pudessem ser de fato transmissores. Durante os anos de 1960, o GABA e os aminoácidos excitatórios (AAE) foram considerados, até mesmo por seus descobridores, meras curiosidades farmacológicas. Nos anos de 1970, o modesto aminoácido glicina foi estabelecido como transmissor inibitório na medula espinal, dando lugar à ideia de que os transmissores tinham de ser moléculas exóticas, bonitas demais para qualquer papel que não fosse o de cair nos braços de um receptor. Uma vez que a glicina foi aceita, o restante seguiu-se rapidamente. Importante avanço foi a descoberta dos antagonistas dos AAE, fundamentada no trabalho de Watkins, em Bristol, que possibilitou que o papel fisiológico do glutamato fosse estabelecido inequivocamente, e também levou à conscientização de que os receptores dos AAE são heterogêneos.

Fazer justiça à riqueza das descobertas nesse campo nas últimas duas décadas está além do escopo deste livro; para revisões recentes que dão mais detalhes, ver Gereau & Swanson (2008). Aqui, concentramo-nos nos aspectos farmacológicos. Após belo início, porém falso, grande número de fármacos está em desen-

volvimento baseando-se nos mecanismos de AAE.¹ O principal problema tem sido que o neurotransmissor mediado por AAE é ubíquo no cérebro e, portanto, os fármacos agonistas e antagonistas exercem efeitos em muitos locais, dando margem não somente para os efeitos terapêuticos benéficos, como também para os efeitos adversos.

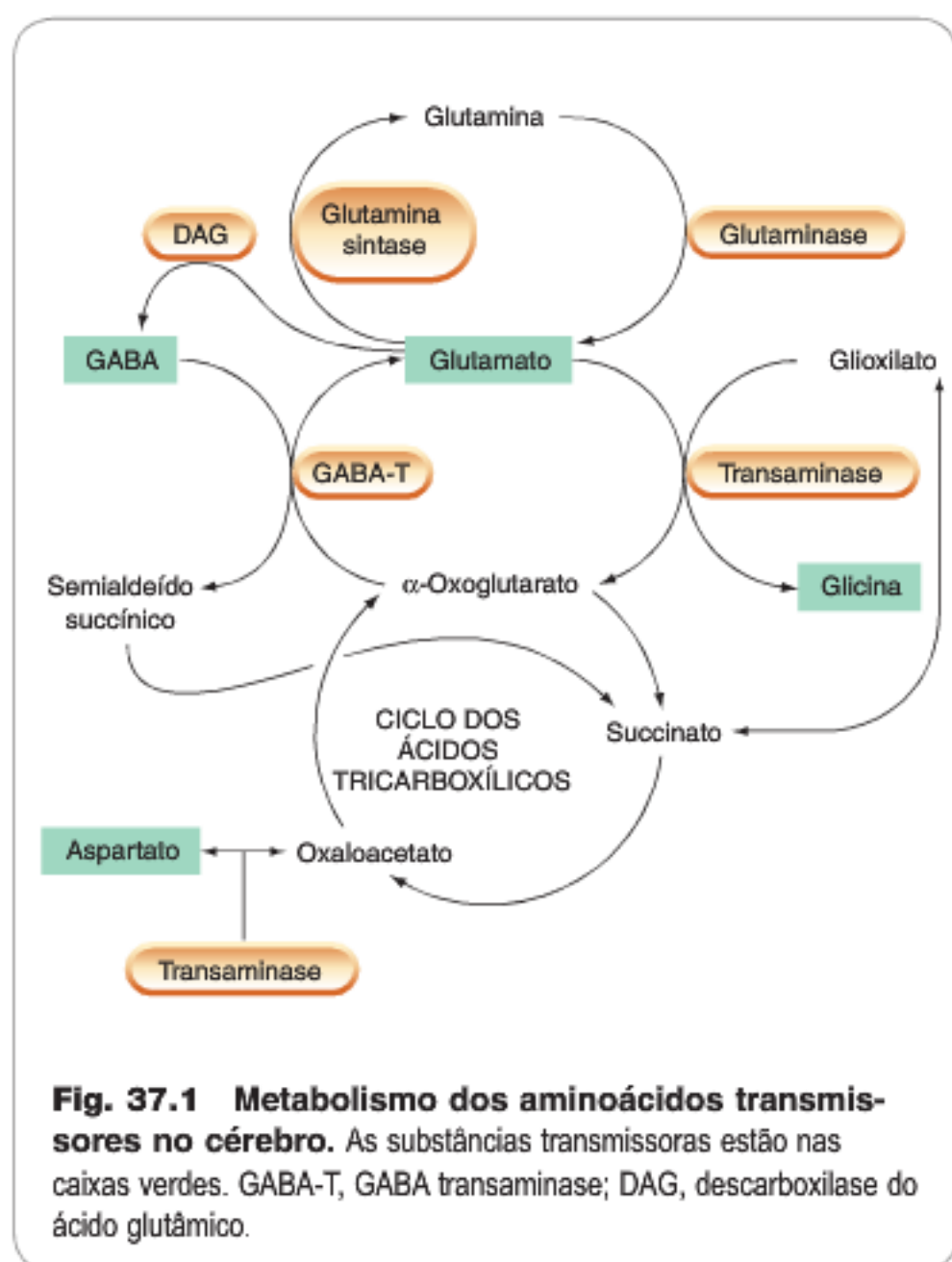
METABOLISMO E LIBERAÇÃO DOS AMINOÁCIDOS

O glutamato está distribuído amplamente e de forma bastante uniforme no SNC, onde sua concentração é muito mais elevada que em outros tecidos. Ele tem importante papel metabólico, com os compartimentos metabólico e neurotransmissor sendo ligados pelas enzimas transaminases, que catalisam a interconversão de glutamato e α -oxoglutarato (Fig. 37.1). O glutamato no SNC deriva principalmente ou da glicose, por intermédio do ciclo de Krebs, ou da glutamina, que é sintetizada pelas células gliais e captada pelos neurônios; muito pouco vem da periferia. A interconexão entre as vias para síntese dos AAE e dos aminoácidos inibitórios (GABA e glicina), mostrada na Figura 37.1, torna difícil o uso de manipulações experimentais da síntese do transmissor para estudar o papel funcional dos aminoácidos individualmente, porque qualquer alteração de qualquer um dos passos afetará tanto os mediadores excitatórios quanto os inibitórios.

Em comum com outros neurotransmissores rápidos, o glutamato é armazenado em vesículas sinápticas e liberado por exocitose dependente de Ca^{2+} ; proteínas transportadoras específicas respondem por sua captação pelos neurônios e por outras células, e por seu acúmulo nas vesículas sinápticas (Cap. 12). O glutamato liberado é captado pelas células por transportadores dependentes de $\text{Na}^+/\text{H}^+/\text{K}^+$ (compare com transportadores de monoaminas — Caps. 12 e 14) e transportado para as vesículas sinápticas por um transportador diferente movido pelo gradiente de prótons, através da membrana da vesícula. Muitos transportadores AAE foram clonados e caracterizados em detalhes (Shigeri *et al.*, 2004). O desenvolvimento de estimuladores e inibidores da captura de glutamato (Bunch *et al.*, 2009) pode ser interessante para o tratamento de alterações do SNC, nas quais os níveis extracelulares de glutamato possam estar anormais, p. ex., neurodegeneração (Cap. 39), esquizofrenia (Cap. 45) e depressão (Cap. 46). Em contraste com a situação da síntese e do transporte de monoaminas (Caps. 14 e 38), poucos fármacos (nenhum em uso clínico) que interfiram especificamente no metabolismo do glutamato são conhecidos.

A ação do glutamato é encerrada principalmente pela captura mediada por transportador para os terminais nervosos e para os astrócitos da vizinhança (Fig. 37.2). Esse transporte pode, em algumas circunstâncias (p. ex., despolarização pelo aumento do $[\text{K}^+]_{\text{extracelular}}$), operar em reverso e constituir fonte de liberação de glutamato (Takahashi *et al.*, 1997), processo que pode ocorrer em situações patológicas, como a isquemia cerebral (Cap. 39). O glutamato captado pelos astrócitos é convertido em glutamina e reciclado, através de transportadores, de volta aos neurônios, que convertem a glutamina de volta em glutamato, servindo assim como fonte de transmissor inativo sob o controle regulador dos astrócitos,

¹A memantina, um antagonista do N-metil-D-aspartato (NMDA), licenciada para o tratamento da doença de Alzheimer de moderada a grave (Cap. 39), tem sido usada há algum tempo, assim como o anestésico dissociativo cetamina, bloqueador do canal de NMDA.



que agem como “glândulas”, retornando a munição em forma inócua para reabastecer os neurônios.

GLUTAMATO

SUBTIPOS DE RECEPTORES DE GLUTAMATO

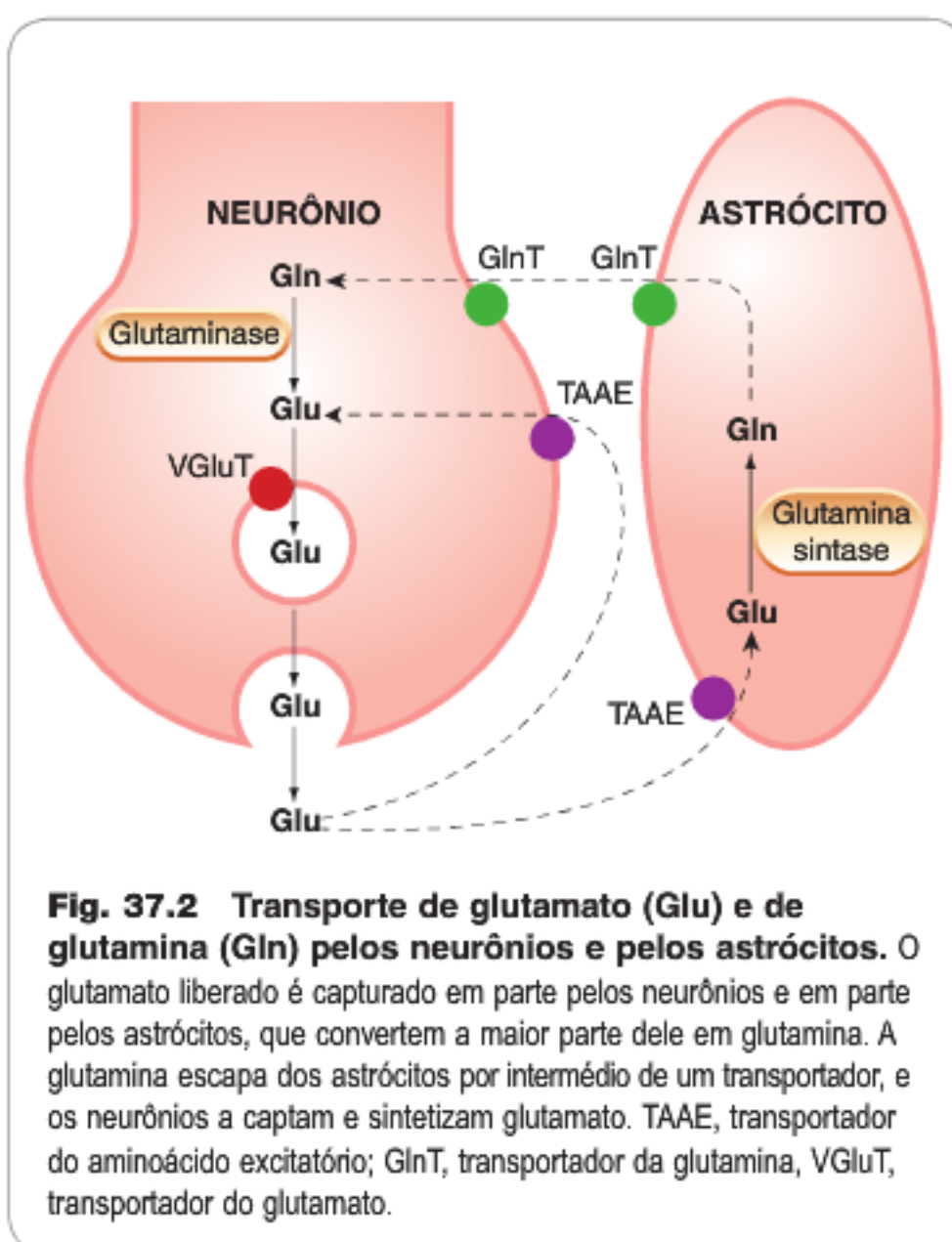
O glutamato e os aminoácidos relacionados ativam tanto os receptores ionotrópicos (canais de cátions dependentes de ligantes) quanto os metabotrópicos (acoplados à proteína G; ver Cap. 3 para descrição geral dos receptores ionotrópicos e metabotrópicos).

RECEPTORES DE GLUTAMATO IONOTRÓPICOS

Com base nos estudos com agonistas e antagonistas seletivos (Fig. 37.3), três principais subtipos de receptores ionotrópicos de glutamato podem ser distinguidos: os receptores **NMDA**, **AMPA** e **cainato**,² denominados originalmente de acordo com seus agonistas específicos (Tabela 37.1). Esses canais dependentes de ligantes podem ser homoméricos ou heteroméricos, compostos de quatro subunidades, cada uma com a estrutura “alça com poro” mostrada na Figura 3.18. Existem cerca de 16 subunidades de receptores diferentes e sua nomenclatura era, até recentemente, muito confusa.³ Aqui,

²No passado, os receptores AMPA e de cainato eram frequentemente agrupados juntos, como receptores AMPA/cainato ou não NMDA; porém, atualmente, foi observado que cada um possui composições distintas de subunidades e não devem ser agrupados juntos.

³Um comitê internacional foi criado para por ordem nesse campo, porém, apesar da lógica de suas recomendações, a maneira como serão aceitas ainda deve ser observada (Collingridge *et al.*, 2009). Os cientistas podem empacar na sua própria maneira.



nessa breve descrição geral, usaremos a terminologia recomendada pela International Union of Basic and Clinical Pharmacology (IUPHAR), pois simplifica consideravelmente o assunto; porém, é necessário tomar cuidado para não fazer confusão ao ler artigos mais antigos. Os receptores NMDA são montados com sete tipos de subunidades (GluN1, GluN2A, GluN2B, GluN2C, GluN2D, GluN3A, GluN3B). As subunidades que compreendem os receptores AMPA (GluA1-4)⁴ e cainato (GluK1-5) estão intimamente relacionadas, porém são distintas das subunidades Glu. Os receptores que possuem diferentes subunidades podem apresentar características fisiológicas e farmacológicas distintas; por exemplo, os receptores AMPA sem a subunidade GluA2 apresentam maior permeabilidade ao Ca^{2+} que os outros, o que tem importantes consequências funcionais (Cap. 4).

Os receptores AMPA e, em certas regiões do cérebro, os receptores de cainato (Bleakman & Lodge, 1998) servem para mediar a transmissão sináptica excitatória rápida no SNC — absolutamente essencial para que nossos cérebros funcionem. Os receptores de cainato e de NMDA também são expressos nas terminações nervosas, onde podem estimular ou reduzir a liberação do transmissor (Corlew *et al.*, 2008; Jane *et al.*, 2009).⁵ Os receptores AMPA ocorrem tanto nos astrócitos quanto nos neurônios, e essas células desempenham importante papel na comunicação no cérebro. Os receptores

⁴As subunidades do receptor AMPA estão também sujeitas a outros tipos de variação, ou seja, uma emenda alternativa, originando as chamativamente denominadas variantes *flip* e *flop*, e editando o RNA em nível de aminoácido único, ambas contribuindo para dar diversidade funcional ainda maior a essa multifacetada família.

⁵No SNC, os canais iônicos pré-sinápticos dependentes de ligantes, como os receptores NMDA e cainato, assim como o receptor nicotínico e P2X (Cap. 38), controlam a liberação de neurotransmissor. Uma explicação sobre como esse controle pode tanto facilitar quanto inibir é oferecida por Khakh & Henderson (2000).

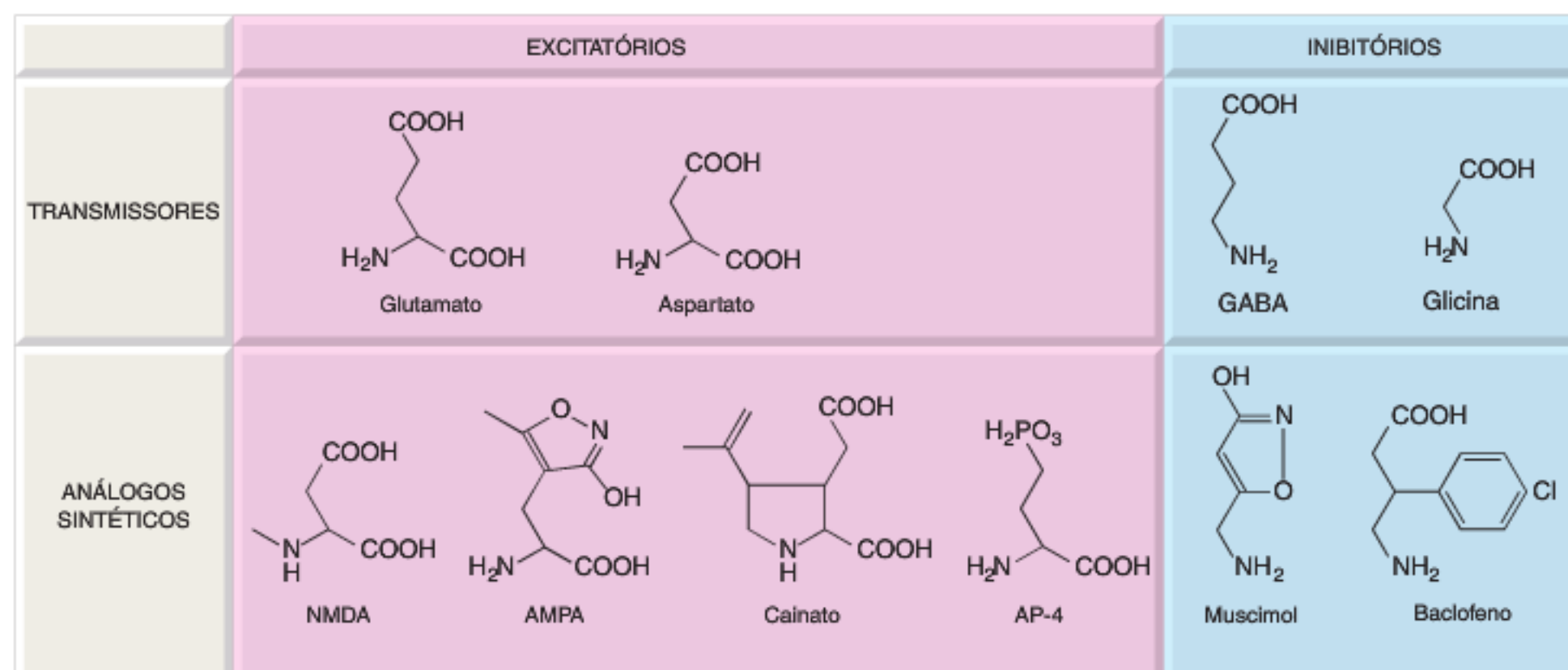


Fig. 37.3 Estruturas dos agonistas que atuam nos receptores de glutamato, GABA e glicina. A especificidade do receptor desses compostos está mostrada nas Tabelas 37.1 e 37.2. AP-4, ácido 3-amino-4-fosfonopentanoico. AMPA, ácido α -amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propionico; NMDA, ácido N-metil-D-aspartico.

NMDA pós-sinápticos (que com frequência coexistem com os receptores AMPA) contribuem com um componente lento para o potencial sináptico excitatório (Fig. 37.4), cuja magnitude varia em diferentes vias.

Os estudos de ligação fármaco-receptor mostram que os receptores de glutamato são mais abundantes no córtex, nos núcleos da base e nas vias sensitivas. Os receptores NMDA e AMPA estão geralmente colocalizados, porém os receptores de cainato têm a distribuição muito mais restrita. A expressão dos muitos subtipos diferentes de receptores no cérebro também mostra diferenças regionais distintas, porém apenas começamos a compreender o significado dessa extrema complexidade organizacional.

Características especiais dos receptores NMDA

Os receptores NMDA e seus canais associados foram estudados com mais detalhes que os outros tipos e mostram propriedades farmacológicas especiais, resumidas na Figura 37.5, que se postula desempenharem algum papel nos mecanismos fisiopatológicos.

- Eles são altamente permeáveis ao Ca^{2+} , bem como a outros cátions, assim a ativação dos receptores NMDA é particularmente efetiva na promoção da entrada de Ca^{2+} .
- Eles são prontamente bloqueados pelo Mg^{2+} , e esse bloqueio mostra a dependência marcante da voltagem. Ele ocorre em concentrações fisiológicas de Mg^{2+} quando a célula está normalmente polarizada, porém desaparece se a célula for despolarizada.
- A ativação dos receptores NMDA exige glicina, bem como glutamato (Fig. 37.6). O local de ligação da glicina é distinto do lugar de ligação do glutamato, e ambos têm de estar ocupados para o canal abrir. Essa descoberta de Johnson e Ascher causou comoção porque a glicina até então era reconhecida como transmissor inibitório (ver adiante), de forma que descobrir que ela facilita a excitação ia de encontro à doutrina prevalente. A concentração exigida de glicina depende da composição das subunidades do receptor NMDA; para alguns subtipos de receptores NMDA, a variação fisiológica da concentração de glicina pode servir como mecanismo

regulador, enquanto outros são completamente ativados em todas as concentrações fisiológicas de glicina. Os antagonistas competitivos no sítio da glicina (Tabela 37.1) inibem indiretamente a ação do glutamato. Descobriu-se que a **D-serina**, de maneira um pouco surpreendente,⁶ ativa o receptor NMDA via sítio da glicina, sendo liberada pelos astrócitos.

- Certos anestésicos e agentes psicotomiméticos bem conhecidos, tais como a **cetamina** (Cap. 40) e a **fenciclidina** (Cap. 47), são agentes bloqueadores seletivos dos canais operados pelo NMDA. O composto experimental **dizocilpina** (código MK801) compartilha essa propriedade.
- Certas poliaminas endógenas (p. ex., **espermina**, **espermidina**) agem em sítio acessório diferente para facilitar a abertura do canal. Os fármacos experimentais **ifemprodil** e **eliprodil** bloqueiam sua ação.

RECEPTORES METABOTRÓPICOS DE GLUTAMATO

Existem oito tipos diferentes de receptores metabotrópicos de glutamato (mGlu_{1-8}), que são incomuns por não mostrarem sequências de homologia com outros receptores acoplados à proteína G (Ferraguti & Shigemoto, 2006). Funcionam como homodímeros (Cap. 3) cruzados por uma ponte dissulfeto ao longo do domínio extracelular de cada proteína (Goudet *et al.*, 2009). São membros da classe de receptores acoplados à proteína G, possuindo grande número de domínios extracelulares N terminais que formam uma estrutura semelhante a uma planta carnívora, na qual o glutamato se liga. Podem ser divididos em três grupos, com base na sua sequência de homologia, acoplamento à proteína G e farmacologia (Tabela 37.2). Já foram descritas variantes alternativas dos receptores com processamento diferente.

⁶ Surpreendentemente, porque ela é o enantiômero “errado” para os aminoácidos dos organismos superiores. Apesar disso, os vertebrados possuem enzimas específicas e transportadores para esse D-aminoácido, que é abundante no cérebro.

Tabela 37.1 Propriedades dos receptores dos aminoácidos excitatórios

	NMDA		AMPA	Cainato
Composição das subunidades	Tetrâmeros consistindo em subunidades GluN1-3		Tetrâmeros consistindo em subunidades GluA1-4 (variantes associadas a <i>splicing</i> alternativo e edição de RNA)	Tetrâmeros consistindo em subunidades GluK1-5
Agonista(s) endógeno(s)	Sítio receptor Glutamato Aspartato	Sítio modulador (glicina) Glicina D-Serina	Glutamato	Glutamato
Outro(s) agonista(s) ^a	NMDA	Cicloserina	AMPA Quisqualato	Cainato Domoato ^b
Antagonista(s) ^a	AP-5, CPP	Ácido 7-cloro-cinurênico HA-466	NBQX	NBQX ACET
Outros moduladores	Poliaminas (p. ex., espermina, espermidina) Mg ²⁺ , Zn ²⁺		Ciclotiazida Piracetam CX-516	—
Bloqueadores de canal	Dizocilpina (MK801) Fenciclidina Cetamina Remacemida Memantina Mg ²⁺		—	—
Mecanismos efetores	Canal de cátion regulado por ligantes (cinética lenta, alta permeabilidade de Ca ²⁺)		Canal de cátion controlado por ligante (cinética rápida; canais que apresentam subunidades GluR2A mostram baixa permeabilidade ao Ca ²⁺)	Canal de cátion controlado por ligante (cinética rápida, baixa permeabilidade ao Ca ²⁺)
Localização	Pós-sináptica (algum pré-sináptico, também glial) Ampla distribuição		Pós-sináptica (também glial)	Pré e pós-sináptica
Função	PEPS lento Plasticidade sináptica (potencialização por longo prazo, depressão por longo prazo) Excitotoxicidade		PEPS rápido Ampla distribuição	PEPS rápido Inibição pré-sináptica Distribuição limitada

As estruturas dos compostos experimentais podem ser encontradas em Brauner-Osborne et al. (J Med Chem 43:2609-2645).

ACET, -(S)-1-(2-amino-2-carboxietil)-3-(2-carboxi-5-feniltiofeno-3-il-metil)-5-metilpirimidina-2,4-diona; AP-5 ácido 2-amino-5-fosfonopentanoico; CPP, ácido 3-(2-carboxipirazin-4-il)-propil-1-fosfônico; CX-516, 1-(quinoxalina-6-ícarbonil)-piperidina; PEPS, potencial pós-excitatório sináptico; NBQX, 2,3-di-hidro-6-nitro-7-sulfamoil-benzoquinoxalina. (Outras estruturas são mostradas na Figura 37.3.)

Os receptores mGlu encontram-se amplamente distribuídos ao longo do sistema nervoso central (Ferraguti & Shigemoto, 2006), nos neurônios, onde regulam a excitabilidade celular e a transmissão sináptica, e na glia. O grupo neuronal 1 de receptores mGlu está localizado pós-sinápticamente e é claramente excitatório. Ao elevar o [Ca²⁺] intracelular, eles modificam as respostas através dos receptores ionotrópicos de glutamato (Fig. 37.7). Os receptores mGlu dos grupos 2 e 3 são predominantemente pré-sinápticos e sua ativação tende a reduzir a transmissão sináptica e a excitabilidade neuronal. Podem funcionar como autorreceptores, envolvidos na redução da liberação de glutamato ou heterorreceptores, por exemplo, quando presentes nos terminais contendo GABA.

PLASTICIDADE SINÁPTICA E POTENCIALIZAÇÃO DE LONGO PRAZO

▼ Em geral, parece que os receptores NMDA e mGlu desempenham papel particular nas alterações adaptativas e patológicas de longo prazo no cérebro, e são de particular interesse como

potenciais alvos para os fármacos. Os receptores AMPA, por sua vez, são principalmente responsáveis pela transmissão excitatória rápida, e se eles estiverem completamente bloqueados, a função cerebral cessa inteiramente; apesar disso, eles também estão envolvidos na plasticidade sináptica.

Dois aspectos da função do receptor de glutamato são de particular importância fisiopatológica, especificamente a *plasticidade sináptica*, discutida aqui, e a *excitotoxicidade* (discutida no Cap. 39).

A plasticidade sináptica é um termo geral para descrever alterações de longo prazo na conectividade e na eficácia sinápticas, ou em seguida a alterações fisiológicas na atividade neuronal (como no aprendizado e na memória), ou como resultado de alterações patológicas (como na epilepsia, na dor crônica ou na dependência de fármacos). A plasticidade sináptica está por baixo de muito do que chamamos de “função cerebral”. É desnecessário dizer que nenhum mecanismo isolado é o único responsável; entretanto, um componente significativo e muito estudado é a *potencialização de longo prazo* (PLP), fenômeno no qual os receptores de AMPA e NMDA desempenham papel central.

A potencialização de longo prazo (PLP, Bennett, 2000; Bear et al., 2006) é um reforço prolongado (horas *in vitro*, dias ou semanas

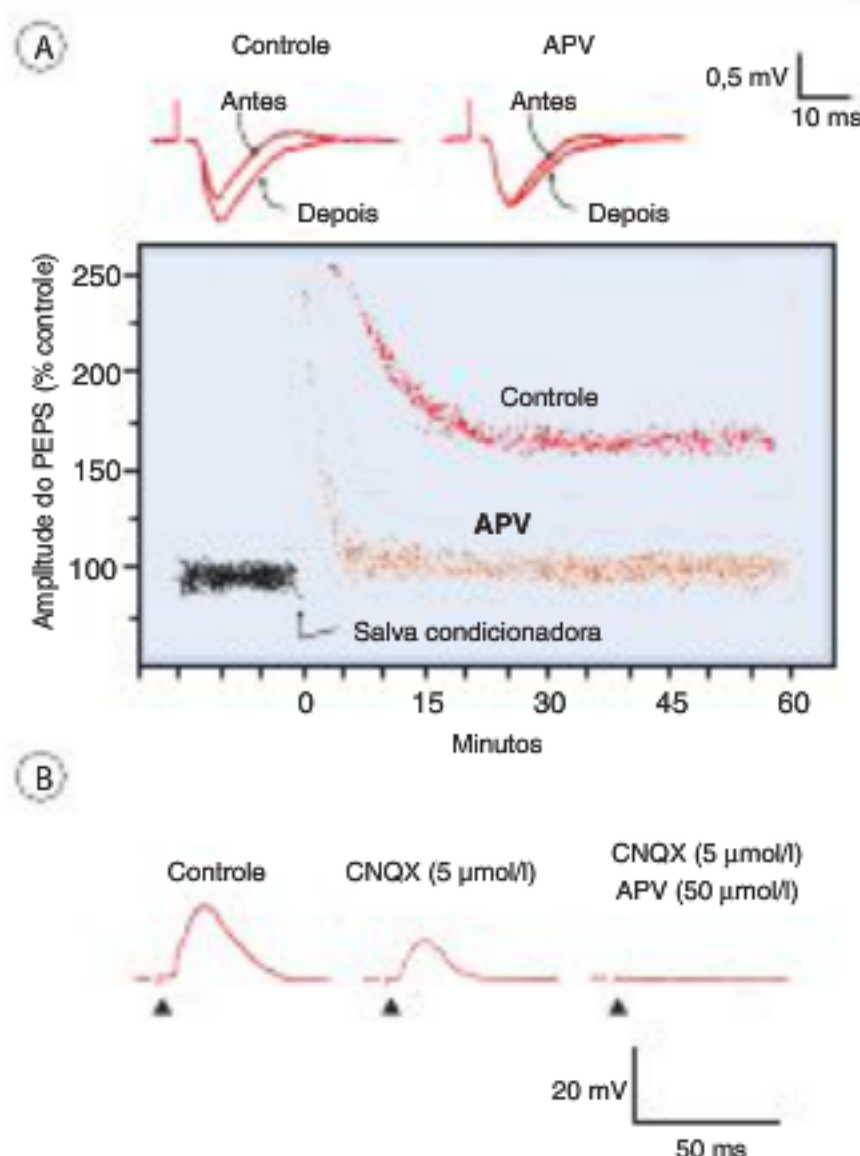


Fig. 37.4 Efeitos de antagonistas do receptor de aminoácidos excitatórios na transmissão sináptica.

[A] O APV (antagonista NMDA) impede a potencialização de longo prazo (PLP) no hipocampo do rato, sem afetar o potencial pós-excitatório sináptico (PEPS) rápido. Os registros superiores mostram o PEPS rápido (deflexão para baixo) registrado antes e 50 minutos depois de uma salva condicionadora de estímulos (100 Hz por 2 s). A presença de PLP na preparação controle está indicada pelo aumento na amplitude do PEPS. Na presença de APV (50 μmol/l), o PEPS normal está inalterado, porém o PLP não ocorre. O traçado inferior mostra a amplitude do PEPS como função do tempo. A salva condicionadora produz aumento de curta duração na amplitude do PEPS, que ainda ocorre na presença de APV, porém o efeito de longa duração está abolido. [B] Bloqueio dos componentes rápido e lento do PEPS pelo CNQX (6-ciano-7-nitroquinoxalina-2,3-diona; antagonista do receptor AMPA) e pelo APV (antagonista do receptor NMDA). O PEPS (deflexão para cima) em neurônio do hipocampo, registrado com eletrodo intracelular, está parcialmente bloqueado pelo CNQX (5 μmol/l), deixando atrás um componente lento, que é bloqueado pelo APV (50 μmol/l). (De: [A] Malinow R, Madison D, Tsien R W 1988 Nature 335:821; [B] Andreasen M, Lambert J D, Jensen MS 1989 J Physiol 414:317-336.)

in vivo) da transmissão sináptica que ocorre em várias sinapses do SNC, em seguida a um curto disparo (condicionador) de estimulação pré-sináptica de alta frequência. Sua contrapartida é a *depressão de longo prazo* (DLP), produzida em algumas sinapses por uma salva mais prolongada de estímulos de frequência menor (Massey & Bashir, 2007). Esses fenômenos foram estudados em várias sinapses no SNC, mais especialmente no hipocampo, que desempenha papel central no aprendizado e na memória (Fig. 37.4). Afirma-se que o "aprendizado", no sentido sináptico, pode ocorrer se a força sináptica for reforçada em seguida à atividade simultânea tanto dos neurônios pré-sinápticos quanto dos pós-sinápticos. A PLP mostra essa característica; ela não ocorre se a atividade pré-sináptica não consegue excitar o neurônio pós-sináptico, ou se este último for ativado independentemente, por exemplo, por um impulso pré-sináp-

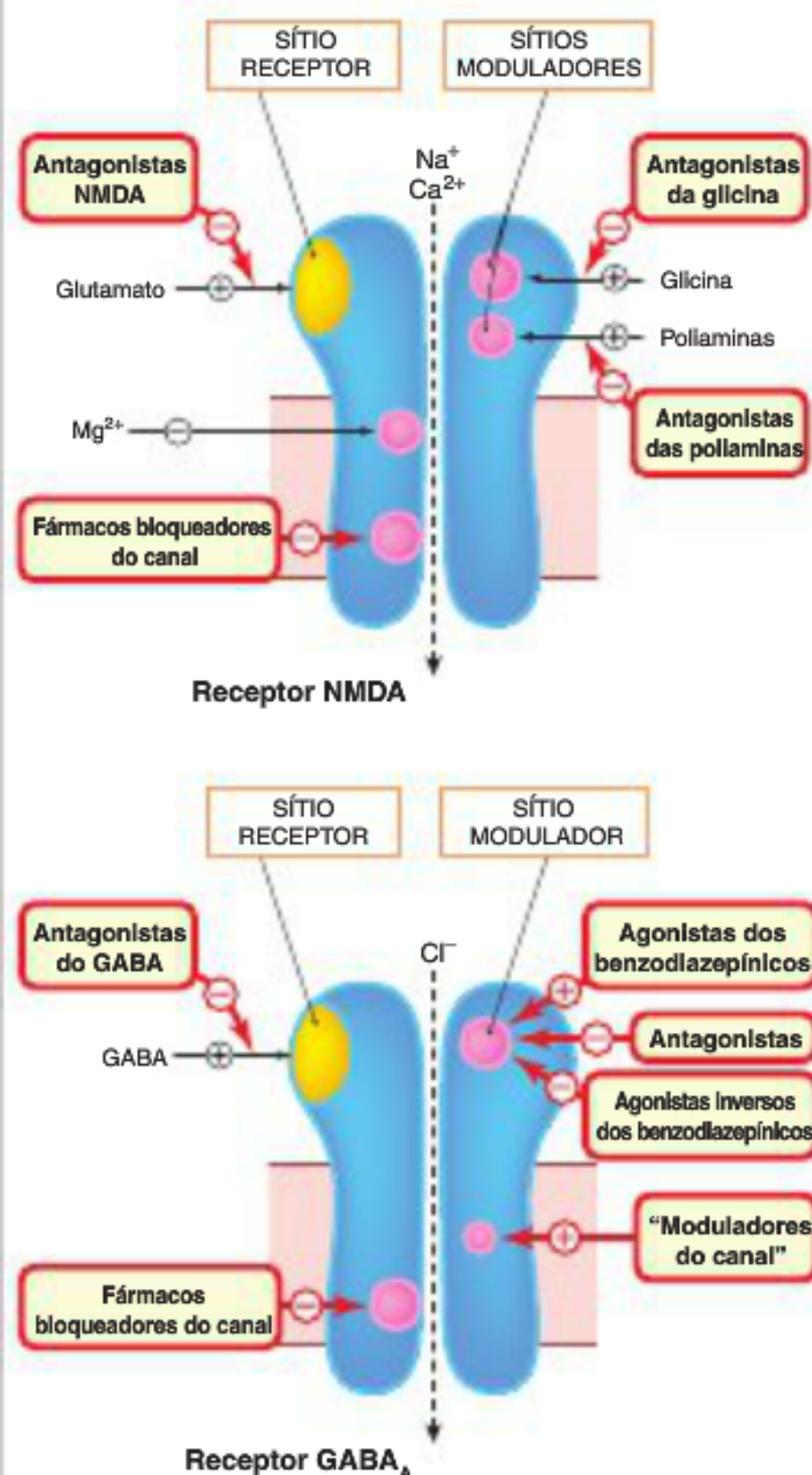


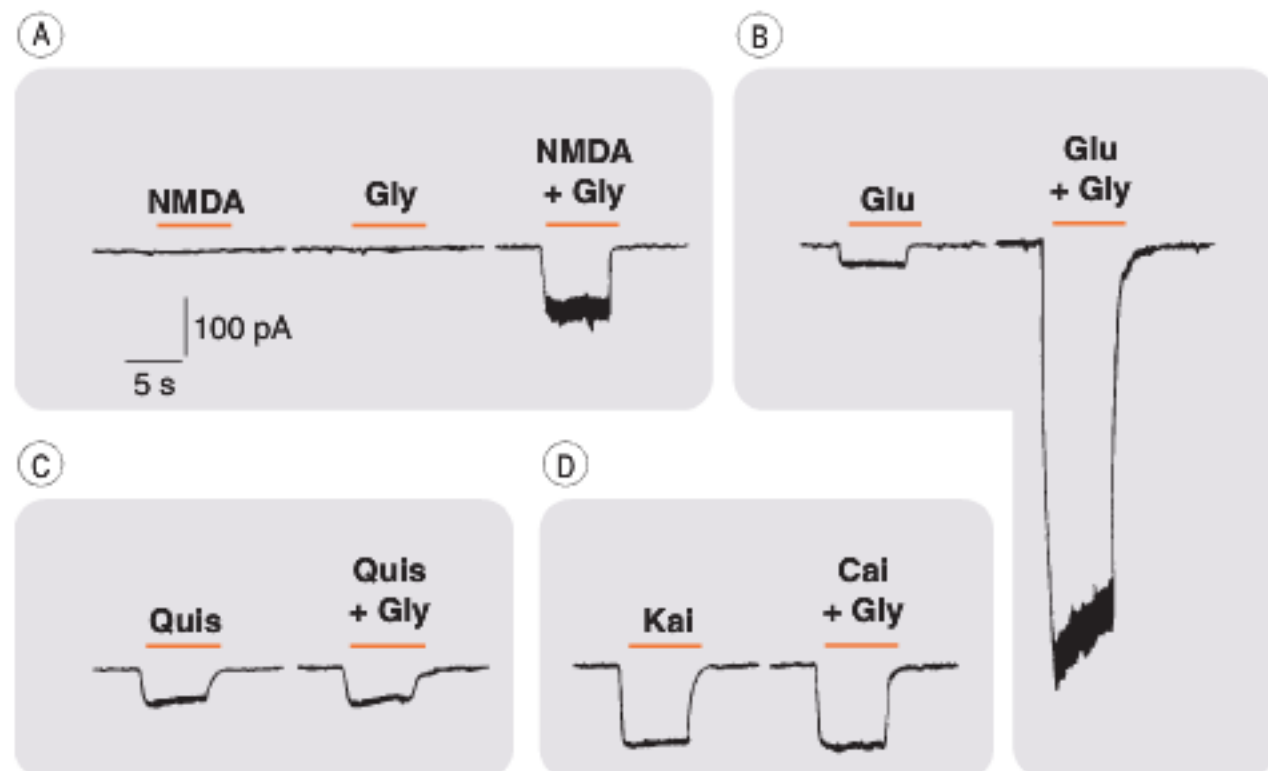
Fig. 37.5 Principais sítios de ação dos fármacos nos receptores NMDA e GABA_A.

Ambos os receptores são do tipo multimérico, com canais iônicos regulados por ligantes. Os fármacos podem agir como agonistas ou antagonistas no local do receptor do neurotransmissor ou em sítios moduladores associados ao receptor. Eles também podem agir para bloquear o canal iônico em um ou mais sítios distintos. No caso do receptor GABA_A, o mecanismo pelo qual os "moduladores do canal" (p. ex., etanol, agentes anestésicos) facilitam a abertura do canal é incerto; eles podem afetar tanto os sítios de ligação do ligante quanto o canal. A localização dos diferentes sítios de ligação mostrada na figura é totalmente imaginária, embora o estudo dos receptores mutados esteja começando a revelar onde eles de fato se localizam. Exemplos das diferentes classes de fármacos são dados nas Tabelas 37.1 e 37.2.

tico diferente. Os mecanismos por trás tanto da PLP quanto da DLP diferem de alguma forma nas diferentes sinapses no cérebro (Bear *et al.*, 2006). Aqui, somente será fornecida uma visão breve e genérica dos eventos. A iniciação da PLP pode envolver tanto os componentes pré-sinápticos quanto os pós-sinápticos, e resulta da ativação reforçada dos receptores AMPA pós-sinápticos nas sinapses AAE e (provavelmente) para aumentar liberação de glutamato (embora um argumento questione se o

Fig. 37.6 Facilitação no NMDA pela glicina.

Registros dos neurônios do cérebro de ratos em cultura (técnica de *patch clamp* em célula completa). As deflexões para baixo representam as correntes de entrada que fluem dos canais iônicos ativados pelos aminoácidos excitatórios. **[A]** NMDA (10 $\mu\text{mol/l}$) ou glicina (1 $\mu\text{mol/l}$) aplicados separadamente têm pouco ou nenhum efeito, porém juntas produzem resposta. **[B]** A resposta ao glutamato (10 $\mu\text{mol/l}$, Glu) foi fortemente potencializada pela glicina (1 $\mu\text{mol/l}$, Gli). **[C]** e **[D]**. As respostas dos receptores AMPA e cainato para o quisqualato (Quis) e ao cainato (Cai) não foram afetadas pela glicina. (De Johnson J W, Ascher P 1987 Nature 325:529-531.)

**Tabela 37.2 Receptores metabotrópicos do glutamato**

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
Membros	mGlu ₁ , mGlu ₅	mGlu ₂ , mGlu ₃	mGlu ₄ , mGlu ₆ ^a , mGlu ₇ , mGlu ₈
Acoplados à proteína G	G _q	G _i /G _o	G _i /G _o
Agonistas	DHPG CHPG ^b	LY354740	L-AP4 (S)-3,4-DCPG ^c
Antagonistas	LY367385 ^d S-4-CPG	LY341495	CPPG
Localização neuronal	Somatodendrítica	Somatodendrítica e terminações nervosas	Terminações nervosas

^amGlu₆ é encontrado na retina. ^bmGlu₅ seletivo. ^cmGlu₈ seletivo. ^dmGlu₁ seletivo.

CHPG, (RS)-2-cloro-5-hidroxifenilglicina; CPPG, (RS)- α -ciclopropil-4-fosfonofenilglicina; DHPG, 3,5-di-hidroxifenilglicina; L-AP4, 2-amino-4-fosfonobutirato; (S)-3,4-DCPG, (S)-3,4-dicarboxifenilglicina; S-4-CPG, (S)-4-carboxi-3-hidroxifenilglicina.

aumento da liberação do transmissor ocorre ou não na PLP; Blundon & Zakharenko, 2008). A resposta dos receptores AMPA pós-sinápticos ao glutamato é aumentada devido à fosforilação de subunidades dos receptores AMPA por quinases, como a proteína quinase dependente de Ca^{2+} /calmodulina (CaMKII) e a proteína quinase C (PKC), aumentando, portanto, sua condutância, assim como também o aumento da expressão e do deslocamento dos receptores AMPA para os locais sinápticos. Por outro lado, a DLP é resultado de entrada modesta de Ca^{2+} na célula através dos receptores AMPA (os receptores NMDA permanecem bloqueados pelo Mg^{2+}), ativando as fosfatases que reduzem a fosforilação dos receptores AMPA e a inserção na membrana plasmática.

A PLP é reduzida pelos agentes que bloqueiam a síntese ou os efeitos do óxido nítrico ou do ácido araquidônico. Esses mediadores (Caps. 17 e 20) podem atuar como mensageiros retrógrados através dos quais os eventos na célula pós-sináptica são capazes

de influenciar o terminal nervoso pré-sináptico. A *anandamida*, liberada pela célula pós-sináptica, pode também desempenhar algum papel pela redução da liberação de GABA dos terminais nervosos inibitórios (Cap. 18).

Duas propriedades especiais do receptor NMDA estão por trás de seu envolvimento com a PLP, especificamente o bloqueio do canal dependente de voltagem pelo Mg^{2+} e sua grande permeabilidade ao Ca^{2+} . Nos potenciais de membrana normais, o canal NMDA está bloqueado pelo Mg^{2+} ; a despolarização pós-sináptica sustentada, produzida pelo glutamato, que age repetidamente nos receptores AMPA, entretanto, remove o bloqueio pelo Mg^{2+} , e a ativação do receptor NMDA permite, então, que o Ca^{2+} entre na célula. A ativação do receptor mGlu grupo 1 também contribui para o aumento no $[\text{Ca}^{2+}]_i$. Esse aumento no $[\text{Ca}^{2+}]_i$ na célula pós-sináptica ativa as proteínas quinases, fosfolipases e óxido nítrico sintase, que agem em conjunto com outros processos celulares (por mecanismos que ainda não estão inteiramente compreendidos) para facilitar a transmissão por intermédio dos

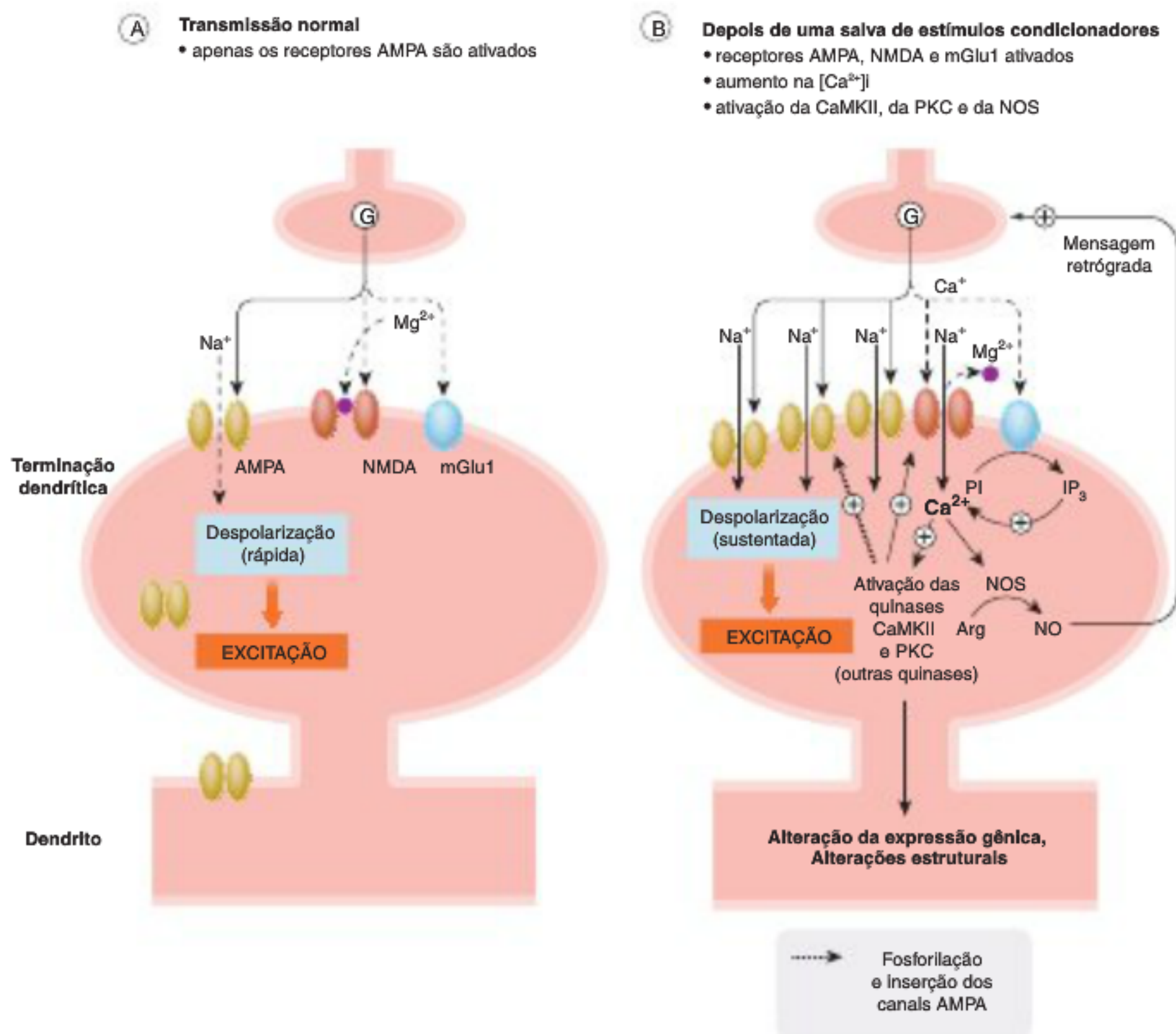


Fig. 37.7 Mecanismos da potencialização de longo prazo. [A] Na atividade sináptica infrequente, o glutamato ativa principalmente os receptores AMPA. Há glutamato insuficiente para ativar os receptores metabotrópicos, e os canais dos receptores NMDA estão bloqueados pelo Mg^{2+} . [B] Depois de uma salva de estímulos condicionadores, é liberado glutamato suficiente para ativar os receptores metabotrópicos, e os canais NMDA são desbloqueados pela despolarização sustentada. Os aumentos resultantes na $[Ca^{2+}]_i$ ativam várias enzimas, incluindo as seguintes:

- A proteína quinase dependente de Ca^{2+} /calmodulina (CaMKII) e a proteína quinase C (PKC) que fosforila várias proteínas, incluindo os receptores AMPA (levando ao tráfico destes para áreas de contato sináptico nas terminações dendríticas e promovendo facilitação da ação transmissora) e outras moléculas sinalizadoras da transdução que controlam a transcrição do gene (não mostrada) na célula pós-sináptica.
- Óxido nítrico sintase (NOS). A liberação de óxido nítrico (NO) facilita a liberação de glutamato (sinalização retrógrada, também conhecida como retorno do NO).
- Fosfolipase A_2 (não mostrada) que catalisa a formação do ácido araquidônico (Cap. 17), um mensageiro retrógrado que aumenta a liberação pré-sináptica de glutamato.
- Uma fosfolipase (NAPE-PLD, não mostrada) que catalisa a produção do endocanabinoide, anandamida (Cap. 18). A anandamida parece agir nos terminais nervosos inibitórios GABAérgicos, reforçando a transmissão pela supressão da liberação de GABA.

A, receptor AMPA; DAG, diacilglicerol; G, glutamato; IP_3 , inositol (1,4,5) trisfosfato; NO, óxido nítrico; PI, fosfatidilinositol

receptores AMPA. Inicialmente, durante a fase de indução da PLP, a fosforilação dos receptores AMPA aumenta sua responsividade ao glutamato. Mais tarde, durante a fase de manutenção, mais receptores AMPA são recrutados para a membrana das terminações dendríticas pós-sinápticas, como resultado do transporte alterado do receptor; mais tarde ainda, vários outros mediadores e vias de sinalização são ativados, causando alterações estruturais e levando a aumento permanente no número de contatos sinápticos.

A descrição geral da PLP dada a seguir tem como intenção fornecer visão geral do tópico ao leitor iniciante. Existem diferenças sutis em suas formas e no mecanismo responsável por sua ação nas diferentes sinapses no SNC. Como a PLP, em todas as suas formas, interage com diferentes formas de memória, vem sendo lentamente compreendido (Bear *et al.*, 2006; Kessels & Malinow, 2009). Portanto, existe esperança de que os fármacos capazes de aumentar a PLP possam melhorar o aprendizado e a memória.

FÁRMACOS QUE ATUAM SOBRE OS RECEPTORES DE GLUTAMATO

ANTAGONISTAS E MODULADORES NEGATIVOS

Antagonistas do receptor de glutamato ionotrópico

Os principais tipos e exemplos de antagonistas de glutamato ionotrópico são mostrados na Tabela 37.1. Eles são seletivos para os principais tipos de receptores, porém, geralmente, não para os subtipos específicos. Muitos desses compostos, embora muito úteis como ferramentas experimentais *in vitro*, são incapazes de penetrar a barreira hematoencefálica, assim eles não são efetivos quando usados sistemicamente.

Os receptores NMDA, como discutido anteriormente, precisam de glicina, bem como de NMDA, para ativá-los, de modo que o bloqueio do sítio da glicina é a maneira alternativa de produzir antagonismo. O **ácido cinurênico** e seu análogo mais potente, o **ácido 7-cloro-cinurênico**, agem dessa maneira, assim como o fazem vários compostos atualmente em desenvolvimento. Outro local de bloqueio é o próprio canal, onde várias substâncias agem, por exemplo, a **cetamina** e a **fenciclidina**. A **dizocilpina**, a **remacemida** e a **memantina** são exemplos mais recentes. Esses agentes são lipossolúveis e, assim, são capazes de cruzar a barreira hematoencefálica.

O interesse no potencial terapêutico dos antagonistas do receptor glutamato ionotrópico situa-se principalmente na redução da lesão cerebral, logo após os acidentes vasculares cerebrais e o trauma craniano (Cap. 39), bem como no tratamento da epilepsia (Cap. 44) e da doença de Alzheimer (Cap. 39). Eles também foram considerados para outras indicações, tais como dependência de fármacos (Cap. 48) e esquizofrenia (Cap. 45). Os ensaios com os antagonistas NMDA e com os bloqueadores de canal, até o momento, mostraram-se desapontadores, e o sério empecilho desses agentes é sua tendência a causar alucinações e outras alterações (característica também da fenciclidina; Cap. 47). Apenas dois antagonistas do receptor NMDA, **cetamina** (anestesia e analgesia; Caps. 40 e 41) e **memantina** (doença de Alzheimer; Cap. 39) estão em uso clínico. É possível que os antagonistas seletivos dos receptores NMDA que contêm a subunidade GluN2B, que é altamente permeável ao Ca^{2+} , possam ser eficazes no tratamento da neurodegeneração e apresentem poucos efeitos adversos no SNC. Os antagonistas do sítio da glicina podem apresentar menos efeitos adversos, e alguns compostos experimentais foram testados em ensaios clínicos para problemas como o acidente vascular cerebral e a epilepsia (Jansen & Dannhart, 2003); os resultados foram inconclusivos. Os antagonistas do receptor AMPA não parecem promissores como agentes terapêuticos, porque os agentes disponíveis (como se poderia esperar) produzem depressão geral do SNC, incluindo depressão respiratória, comprometimento da cognição e perda da coordenação motora, com pouca margem de segurança. Apenas se a seletividade pelo subtipo puder ser alcançada, esse enfoque terá alguma probabilidade de sucesso. Os prospectos para os antagonistas dos receptores de cainato parecerem mais promissores — os antagonistas de GluK1 demonstraram potencial para tratamento de dor, enxaqueca, epilepsia, AVC e ansiedade (Jane *et al.*, 2009).

De maneira geral, a promessa prevista para os antagonistas do receptor de glutamato ionotrópico na clínica, até então, simplesmente não foi cumprida. O problema pode ser que o glutamato seja mediador tão onipresente e multifuncional — envolvido, pelo que parece, em quase todos os aspectos da função cerebral — que tentar melhorar determinada disfunção inundando o cérebro com um composto que afeta o sistema glutamato seja, de alguma forma, uma estratégia muito agressiva.

Antagonistas dos receptores metabotrópicos de glutamato

Enquanto os antagonistas que discriminam entre os diferentes grupos de receptores mGlu estão disponíveis (Tabela 37.2), foi provado que é mais difícil desenvolver antagonistas seletivos para os subtipos dentro de outros grupos. Os receptores

mGlu, assim como muitos receptores acoplados à proteína G, apresentam sítios de modulação alostérica (Cap. 3). A modulação alostérica pode ser tanto inibitória quanto estimulatória. Os antagonistas ou moduladores negativos que atuam nos receptores mGlu do grupo 1 apresentam potencial para o tratamento de diferentes estados de dor, doença de Parkinson, neuroproteção, epilepsia e abuso de fármacos, enquanto os antagonistas ou moduladores negativos dos receptores mGlu do grupo 2 apresentam potencial como estimuladores do desempenho cognitivo (Kew, 2004).

Aminoácidos excitatórios



- Os aminoácidos excitatórios (AAE), especificamente glutamato, aspartato e, possivelmente, homocisteato, são os principais transmissores excitatórios rápidos no sistema nervoso central.
- O glutamato é formado principalmente por um intermediário do ciclo de Krebs, o α -oxoglutarato pela ação da GABA-transaminase.
- Existem três principais receptores ionotrópicos do glutamato e oito receptores metabotrópicos.
- Os receptores NMDA, AMPA e cainato são receptores ionotrópicos que regulam canais catiônicos.
- Os canais controlados pelos receptores NMDA são altamente permeáveis ao Ca^{2+} e são bloqueados pelo Mg^{2+} .
- Os receptores AMPA e cainato estão envolvidos na transmissão excitatória rápida; os receptores NMDA medeiam as respostas excitatórias mais lentas e, através de seu efeito no controle da entrada de Ca^{2+} , desempenham papel mais complexo no controle da plasticidade sináptica (p. ex., potencialização de longo prazo).
- Os antagonistas competitivos do receptor NMDA incluem o **AP-5** (ácido 2-amino-5-fosfonopentanoico) e o **CPP** (ácido 3-(2-caboxipirazino-4-il)-propil-1-fosfônico); e o canal iônico operado pelo NMDA é bloqueado pela **dizocilpina**, bem como pelos fármacos psicotomiméticos, **cetamina** e **fenciclidina**.
- O **NBQX** (2,3-di-hidro-6-nitro-7-sulfamoi-benzoquinoxalina) é um antagonista dos receptores AMPA e cainato.
- Os receptores NMDA exigem baixas concentrações de glicina como um coagonista, em adição ao glutamato; o ácido 7-clorocinurênico bloqueia essa ação da glicina.
- A ativação do receptor NMDA é aumentada pelas poliaminas endógenas, tais como a **espermína**, agindo em um local modulador que é bloqueado pelo **ifemprodil**.
- A entrada de quantidades excessivas de Ca^{2+} produzida pela ativação do receptor NMDA pode resultar na morte celular — excitotoxicidade (Cap. 35).
- Os receptores metabotrópicos do glutamato (mGlu_{1-8}) são receptores diméricos acoplados à proteína G. Os receptores mGlu_1 e mGlu_5 acoplam-se, através de G_q , para a formação de trifosfato de inositol e liberação de Ca^{2+} intracelular. Eles têm sua função na plasticidade sináptica e na excitotoxicidade mediadas pelo glutamato. Os outros receptores mGlu acoplam-se à G/G_o e inibem a liberação do neurotransmissor, e o mais importante, liberam glutamato.
- Estão disponíveis agonistas e antagonistas metabotrópicos específicos do glutamato como moduladores positivos e negativos.
- Os antagonistas do receptor de glutamato têm ainda de ser desenvolvidos para uso clínico.

AGONISTAS E MODULADORES POSITIVOS

Receptores do glutamato ionotrópicos

Vários agonistas dos receptores ionotrópicos de glutamato, que foram usados experimentalmente, são mostrados na Tabela 37.1. Pela perspectiva clínica, o interesse está centralizado na teoria de que os moduladores positivos dos receptores AMPA podem melhorar a memória e o desempenho cognitivo. Exemplos incluem **ciclotiazida**, **piracetam** e **CX-516 (Ampalex®)**. Esses moduladores positivos, conhecidos como *ampaquinas*, são moduladores alostéricos e podem atuar de maneiras sutilmente diferentes para aumentar a amplitude da resposta, levar à desativação lenta e atenuar a dessensibilização dos mecanismos mediados pelos receptores AMPA. Portanto, eles aumentam as respostas sinápticas mediadas por AMPA e melhoram a potencialização no longo prazo, assim como regulam positivamente a produção de fatores de crescimento nervosos, como o *fator neurotrófico derivado do cérebro* (BDNF, do inglês, *brain-derived neurotrophic factor*). Acredita-se que apresentem potencial terapêutico para melhorar a cognição e no tratamento da esquizofrenia, depressão, transtorno do déficit de atenção com hiperatividade (TDAH) e na doença de Parkinson (Lynch, 2006).

Receptores metabotrópicos do glutamato

Os agonistas dos receptores mGlu dos grupos 2 e 3 reduzem a liberação do glutamato. Portanto, apresentam potencial terapêutico para reduzir a morte das células neuronais no acidente vascular cerebral e no tratamento de epilepsia e da ansiedade, assim como no controle dos sintomas positivos da esquizofrenia. Assim como os antagonistas (ver anteriormente), o desenvolvimento de agonistas seletivos para os receptores mGlu mostrou-se muito difícil; a esperança é que seja mais fácil desenvolver moduladores alostéricos altamente seletivos (Kew, 2004).

ÁCIDO γ -AMINO BUTÍRICO

O GABA é o principal transmissor inibidor no cérebro. Na medula espinal e no tronco cerebral, a glicina também é importante.

SÍNTESE, ARMAZENAMENTO E FUNÇÃO

O GABA ocorre no tecido cerebral, porém não em outros tecidos dos mamíferos, exceto em quantidades mínimas. Ele é particularmente abundante (cerca de 10 $\mu\text{mol/g}$ de tecido) no sistema nigroestriado, porém ocorre em concentrações menores (2-5 $\mu\text{mol/g}$) em toda a substância cinzenta.

O GABA é formado a partir do glutamato (Fig. 37.1) pela ação da descarboxilase do ácido glutâmico (DAG), uma enzima encontrada apenas nos neurônios sintetizadores de GABA no cérebro. A marcação imuno-histoquímica da DAG é usada para mapear as vias do GABA no cérebro. Os neurônios GABAérgicos e os astrócitos capturam GABA através de transportadores específicos, removendo, portanto, o GABA após sua liberação. O transporte do GABA é inibido pela **guvacina**, **ácido nipecótico** e **tiagabina**. A tiagabina também é utilizada para o tratamento de epilepsia (Cap. 44). O GABA pode ser destruído por uma reação de transaminação na qual o grupo amino é transferido para o ácido α -oxoglutarico (para produzir glutamato), com a produção de semialdeído succínico e, em seguida, de ácido succínico. Essa reação é catalisada pela GABA-transaminase, uma enzima localizada principalmente nos astrócitos. É inibida pela **vigabatrina**, outro composto usado para tratar a epilepsia (Cap. 44).

O GABA funciona como transmissor inibitório em muitas vias diferentes do SNC. Cerca de 20% dos neurônios do SNC são GABAérgicos; a maioria é de interneurônios curtos, porém há alguns tratos GABAérgicos longos, por exemplo, do estriado para a substância negra e para globo pálido (Cap. 39 e Fig. 39.4). A distribuição generalizada do GABA — o GABA

serve como transmissor de cerca de 30% das sinapses no SNC — e o fato de que praticamente todos os neurônios são sensíveis ao seu efeito inibitório sugerem que sua função seja ubíqua no cérebro. O fato de antagonistas, como a **bicuculina** (ver a seguir), induzirem convulsões ilustra a importância do papel inibitório contínuo do GABA no cérebro.

RECEPTORES GABA: ESTRUTURA E FARMACOLOGIA

O GABA age em dois tipos distintos de receptor: os receptores GABA_A são canais regulados por ligante, enquanto os outros, os receptores GABA_B, são acoplados à proteína G.

RECEPTORES GABA_A

Os receptores GABA_A⁷ (Barnard, 2000) são membros da família de alça Cys dos receptores que também incluem os receptores glicina, nicotínico e 5-HT₃ (Fig. 3.18). Eles são pentâmeros, feitos de diferentes subunidades. O leitor não deve se desesperar ao ser informado que o receptor GABA_A de 19 subunidades foi clonado (α 1-6, β 1-3, γ 1-3, δ , ϵ , θ , π e ρ 1-3), e que também existem variantes de algumas subunidades. Embora o número de combinações possíveis seja enorme, somente algumas dúzias foram encontradas (Mody & Pearce, 2004). As mais comuns são as subunidades α 1 β 2 γ 2 (de longe a mais abundante), α 2 β 3 γ 2 e α 3 β 1-3 γ 2. Para formar o pentâmero, cada receptor contém 2 subunidades α , 2 β e 1 γ , organizadas em um círculo, na sequência α - β - α - β - γ , ao redor do poro, quando visto do lado extracelular da membrana. O GABA liga-se à interface entre as subunidades α e β , enquanto os benzodiazepínicos (Cap. 43) se ligam à interface α / γ . Os receptores que contêm diferentes subunidades α e γ exibem sensibilidade diferenciada aos benzodiazepínicos e medeiam diferentes padrões de resposta a esses fármacos. Isso levanta a tentadora perspectiva do desenvolvimento de novos agentes com maior seletividade e potencialmente menos efeitos adversos. Portanto, os receptores GABA_A devem ser vistos como um grupo de receptores que exibem diferenças sutis nas suas propriedades fisiológicas e farmacológicas.

Os receptores GABA_A estão, sobretudo, localizados pós-sinápticamente e medeiam a inibição pós-sináptica rápida, sendo o canal seletivamente permeável ao Cl⁻. Como o equilíbrio do potencial de membrana para o Cl⁻ é usualmente negativo em relação ao potencial de repouso, o aumento da permeabilidade ao Cl⁻ hiperpolariza a célula, reduzindo, dessa forma, sua excitabilidade.⁸ Os receptores GABA_A estão localizados tanto nas áreas de contato sináptico quanto extrasinápticamente (Farrant & Nusser, 2005). Portanto, o receptor GABA produz inibição por atuar tanto como transmissor rápido “ponto a ponto”, como neuromodulador por “ação a longa distância”, já que os receptores GABA_A extrasinápticos podem ser tonicamente ativados pelo GABA que se difundiu para longe do seu sítio de liberação. Os GABA_A extrasinápticos contêm subunidades α 4, α 5 e α 6, assim como uma subunidade δ , e são altamente sensíveis aos agentes anestésicos gerais (Cap. 40) e ao etanol (Cap. 48), apresentam maiores

⁷O Comitê de Nomenclatura IUPHAR recomendou (Olsen & Sieghart, 2008) que os receptores que previamente eram referidos como “GABA_C”, pois eram insensíveis à bicuculina ou ao baclofeno, devem ser subtipos da família de receptores GABA_A, já que são canais pentaméricos dependentes de ligantes e permeáveis ao Cl⁻ que contêm subunidades ρ . Sua importância funcional está lentamente sendo estudada (Chebib, 2004).

⁸Durante o desenvolvimento inicial do cérebro (no qual o GABA desempenha um papel importante), e também em algumas regiões do cérebro adulto, o GABA tem um efeito excitatório ao invés de inibidor, porque a concentração intracelular de Cl⁻ está relativamente elevada, de forma que o potencial de equilíbrio é positivo em relação ao potencial de membrana.

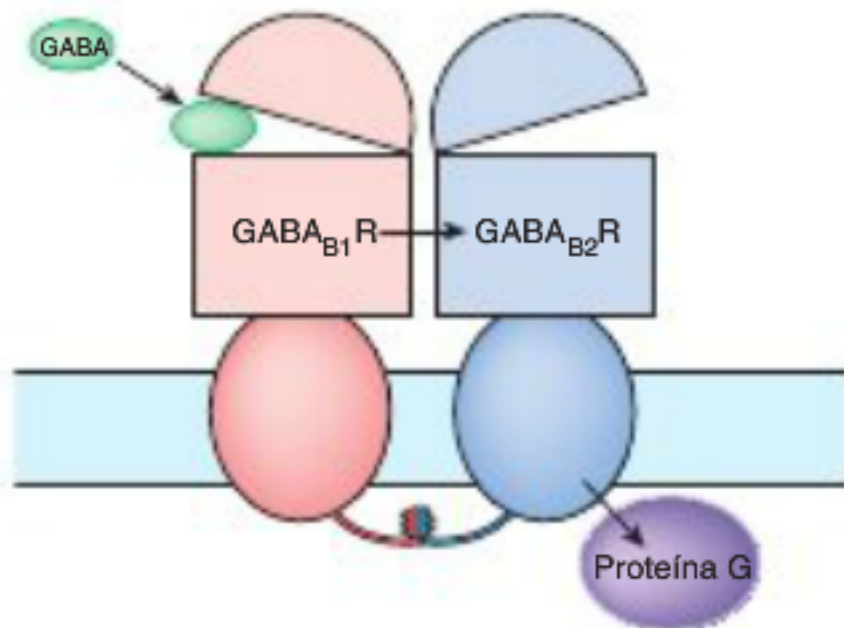


Fig 37.8 Estrutura dimérica do receptor GABA_B. O receptor é formado por duas subunidades de domínios transmembrana sêtiplos mantidos juntos pela interação novolo/novolo entre as caudas C-terminais. A ativação do receptor ocorre quando o GABA se liga ao domínio extracelular da subunidade B1. Isso produz uma alteração alostérica na subunidade B2, a qual é acoplada à proteína G. (Adaptado de Kubo & Tateyama, 2005 *Current Opinion in Neurobiology*. 15: 289–295.)

afinidades pelo GABA e mostram menor dessensibilização. O **gaboxadol** (anteriormente conhecido como THIP, devido à sua estrutura química) é agonista seletivo dos receptores GABA_A, com preferência pelos receptores GABA_A que contêm subunidade δ .

RECEPTORES GABA_B

Os receptores GABA_B (Bettler *et al.*, 2004) estão localizados pré e pós-sinápticamente. Eles são receptores acoplados à proteína G classe C que se acopla através de G_i/G_o para inibir os canais de cálcio operados por voltagem (reduzindo assim a liberação do transmissor) e abrir os canais de potássio (reduzindo assim a excitabilidade pós-sináptica) e inibir a adenilil ciclase.

▼ Para os receptores GABA_B, o receptor funcional é um dímero (Cap. 3), que consiste em duas diferentes sete subunidades transmembrana, B1 e B2, mantidas juntas por interação do tipo novolo/novolo entre as caudas C-terminais (Kubo & Tateyama, 2005). Na ausência de B2, a subunidade B1 não se dirige para a membrana plasmática, já que possui um sinal de retenção do retículo endoplasmático. A interação de B1 com B2 mascara o sinal de retenção que facilita o direcionamento para a membrana. A ativação do dímero é resultado da ligação do GABA ao domínio extracelular de B1 que possui o formato de armadilha (embora a subunidade B2 possua um domínio similar), enquanto é a subunidade B2 que interage e ativa a proteína G (Fig. 37.8).

Tabela 37.3 Propriedades dos receptores dos aminoácidos inibidores

	GABA _A			GABA _B	Glicina
	Sítio receptor	Sítio modulador (benzodiazepínico)	Sítio modulador (outros)		
Agonista(s) endógeno(s)	GABA	Desconhecidos, vários postulados (ver texto)	Vários neuroesteroides (p. ex., metabólitos da progesterona)	GABA	Glicina β-Alanina Taurina
Outro(s) agonista(s)	Muscimol Gaboxadol (THIP ^a , agonista parcial)	Benzodiazepínicos ansiolíticos (p. ex., diazepam)	Barbitúricos Anestésicos esteroides (p. ex., alfaxolona)	Baclofeno	—
Antagonista(s)	Bicuculina Gabazina	Flumazenil (agonista inverso?)	—	2-Hidroxi-saclofeno CGP 35348 e outros	Estrícina
Bloqueador de canal	Picrotoxina			Não se aplica	—
Mecanismo(s) efeto(r)es	Canal de cloro controlado por ligante			Receptor acoplado à proteína G; inibição da adenilato ciclase, inibição dos canais de Ca ²⁺ , ativação dos canais de K ⁺	Canal de cloro controlado por ligante
Localização	Generalizada; principalmente interneurônios GABAérgicos			Pré e pós-sináptica Generalizada	Pós-sináptica Principalmente no tronco cerebral e na medula espinal
Função	Inibição pós-sináptica (PIPS rápido) e inibição tônica			Inibição pré-sináptica (diminuição da entrada de Ca ²⁺) Inibição pós-sináptica (aumento da permeabilidade ao K ⁺)	Inibição pós-sináptica (PIPS rápido)

^aTHIP é uma abreviação do nome químico do gaboxadol. Reporta-se que possui preferência por receptores GABA_A extrassinápticos que contêm subunidades δ .

^bA picrotoxina também bloqueia os receptores de glicina homoméricos que contêm subunidade α , mas não receptores de glicina heteroméricos.

PIPS, potencial inibitório pós-sináptico.

FÁRMACOS QUE ATUAM SOBRE OS RECEPTORES GABA

RECEPTORES GABA_A

Os receptores GABA_A são semelhantes aos receptores NMDA porque os fármacos podem agir em diferentes sítios (Fig. 37.5; Johnston, 1996). Esses sítios incluem:

- o sítio de ligação do GABA
- vários sítios moduladores
- o canal iônico.

Há evidências cada vez maiores de que diferentes subtipos de receptores diferem em suas propriedades farmacológicas.

Os receptores GABA_A são o alvo para vários fármacos com ação central, notavelmente os benzodiazepínicos, os barbitúricos, os neuroesteroides (ver adiante) e vários anestésicos gerais. Os principais agonistas, antagonistas e substâncias moduladoras que agem nos receptores GABA são mostrados na Tabela 37.3.

O **muscimol**, derivado de um cogumelo alucinógeno, assemelha-se quimicamente ao GABA e é um poderoso agonista do receptor GABA_A. Um análogo sintético, o **gaboxadol** é um agonista parcial que foi desenvolvido como fármaco hipnótico (Cap. 43), porém agora foi retirado. A **bicuculina**, um composto convulsivante que ocorre naturalmente, é um antagonista específico que bloqueia o potencial sináptico inibitório rápido na maioria das sinapses do SNC. A **gabazina**, um análogo sintético do GABA, é similar. Esses compostos são ferramentas experimentais úteis, porém não têm aplicações terapêuticas.

Os **benzodiazepínicos**, que possuem potentes efeitos sedativos, ansiolíticos e anticonvulsivantes (Cap. 43), potencializam seletivamente os efeitos do GABA em alguns receptores GABA_A, dependendo da composição da subunidade do receptor. Eles se ligam com alta afinidade a um sítio acessório (o "receptor benzodiazepínico") no receptor GABA_A, de modo que a ligação ao GABA é facilitada e seu efeito agonista é realçado. Inversamente, os agonistas inversos do receptor de benzodiazepínicos (p. ex., Ro15-4513) reduzem a ligação do GABA e são ansiogênicos e pró-convulsivantes — provavelmente, não possuirão aplicações terapêuticas!

Os moduladores que também reforçam a ação do GABA, porém cujo sítio de ação está menos bem definido que o dos benzodiazepínicos (mostrados como "moduladores do canal" na Fig. 37.5), incluem outros depressores do SNC, tais como os barbitúricos (Cap. 43), agentes anestésicos (Cap. 40) e neuroesteroides. Os neuroesteroides (Lambert *et al.*, 2003) são compostos que se relacionam com os hormônios esteroides, porém agem (como os benzodiazepínicos) para reforçar a ativação dos receptores GABA_A, bem como nos receptores esteroides intracelulares convencionais. Curiosamente, eles incluem os metabólitos da progesterona e dos andrógenos, que são formados no sistema nervoso central, e que supostamente possuem papel fisiológico. Os neuroesteroides sintéticos incluem a **alfaxalona**, desenvolvida como um agente anestésico (Cap. 40).

A **picrotoxina** é um convulsivante que age bloqueando o canal de cloro associado ao receptor GABA_A, bloqueando, assim, o efeito inibitório pós-sináptico do GABA. Ela não tem usos terapêuticos.

RECEPTORES GABA_B

Quando a importância do GABA como transmissor inibitório foi reconhecida, pensou-se que uma substância GABA-símile pudesse ser comprovadamente efetiva no controle da epilepsia e de outros estados convulsivos; como o próprio GABA não penetra na barreira hematoencefálica, análogos mais lipofílicos do GABA foram procurados; um deles, o **baclofeno** (Fig. 37.3), foi introduzido em 1972. Ao contrário do GABA, suas ações não são bloqueadas pela bicuculina. Esses achados levaram ao reconhecimento do receptor GABA_B, do qual o baclofeno é agonista seletivo (Bowery, 1993). O baclofeno é usado para tratar a espasticidade e alterações motoras relacionadas (Cap. 44), e pode também ser útil no tratamento de dependência de drogas (Cap. 48).

Os antagonistas competitivos do receptor GABA_B incluem vários compostos experimentais (p. ex., **2-hidroxi-saclofeno** e compostos mais potentes, com penetração cerebral apri-

rada, tais como o CGP 35348). Testes em animais mostraram que esses compostos produzem apenas leves efeitos na função do SNC (em contraste com os poderosos efeitos convulsivantes dos antagonistas GABA_A). O principal efeito observado foi, paradoxalmente, a ação antiepiléptica, especificamente em um modelo animal de ausência de convulsões (Cap. 44), em conjunto com reforço da atuação cognitiva. Ainda resta verificar se tais compostos serão úteis terapêuticamente.

γ-HIDROXIBUTIRATO

O γ-hidroxibutirato (GHB; Wong *et al.*, 2004) ocorre naturalmente no cérebro, como produto colateral da síntese do GABA. Como fármaco sintético, desde os anos de 1960 ele encontrou aceitação pelos fisiculturistas, com base em sua capacidade de evocar a liberação do hormônio do crescimento, e por frequentadores de festas, por causa de seus efeitos eufóricos e desinibidores. Assim como muitos fármacos de uso abusivo (Cap. 48), ele ativa "vias retrógradas" no cérebro, e seu uso é agora ilegal na maioria dos países. As propriedades farmacológicas do GHB não estão bem compreendidas, embora se acredite que ele seja agonista parcial fraco nos receptores GABA_B, e que se ligue a sítios receptores específicos do GHB (Wu *et al.*, 2004), dos quais pouco se conhece.

GLICINA

A glicina está presente em concentrações particularmente elevadas (5 μmol/g) na substância cinzenta da medula espinal. Aplicada ionoforeticamente aos neurônios motores ou aos interneurônios, ela produz hiperpolarização inibitória que é indistinguível da resposta sináptica inibitória. A **estricnina**, veneno convulsivante que age principalmente na medula espinal, bloqueia tanto a resposta inibitória sináptica quanto a resposta à glicina. Isso, em conjunto com as medidas diretas da liberação de glicina em resposta à estimulação nervosa, oferece forte evidência de seu papel transmissor fisiológico. A β-**alanina** tem efeitos farmacológicos e padrão de distribuição muito semelhantes aos da glicina, porém sua ação não é bloqueada pela estricnina.

O efeito inibitório da glicina é bastante diferente de seu papel de facilitadora da ativação dos receptores NMDA (p. 450).

▼ O receptor da glicina (Lynch, 2009) assemelha-se ao receptor GABA_A no fato de ser um canal de cloro operado por ligante pentamérico da alça Cys. Não existem receptores metabotrópicos específicos para a glicina. Foram clonadas cinco subunidades dos receptores de glicina (α1-4, β), e parece que, em adultos, a principal forma do receptor é composta de subunidades α1 e β, embora a sua estequiometria exata ainda esteja em discussão. A situação para a glicina é, portanto, muito mais simples que para o GABA (ver anteriormente). Identificou-se mutações do receptor em algumas alterações neurológicas hereditárias, associadas a espasmo muscular e hiperexcitabilidade reflexa. Não existem fármacos terapêuticos que atuem especificamente modificando os receptores da glicina, embora seja fato que muitos compostos (tais como benzodiazepínicos e agentes anestésicos) que reforçam a ativação do receptor GABA_A atuem de forma semelhante nos receptores de glicina.

A **toxina tetânica**, toxina bacteriana semelhante à **toxina botulínica** (Cap. 13), age seletivamente para impedir a liberação de glicina dos interneurônios inibidores na medula espinal, causando hiperexcitabilidade reflexa excessiva e violentos espasmos musculares (contratura da mandíbula).

A glicina é removida do espaço extracelular por dois transportadores, GlyT₁ e GlyT₂ (Eulenburg *et al.*, 2005). GlyT₁ está primariamente localizado nos astrócitos e é expresso pela maior parte das regiões no SNC. Por outro lado, GlyT₂ é expresso nos neurônios glicinérgicos na medula espinal, córtex cerebral e cerebelo. Como descrito anteriormente, além da sua função como transmissor inibitório, a glicina também funciona como coagonista junto com o glutamato nos receptores NMDA. A inibição da captura da glicina por GlyT₁ leva ao aumento dos níveis extracelulares de glicina no cérebro e, através da potencialização da resposta mediada pelo receptor NMDA, pode ser benéfica no tratamento da esquizofrenia (Cap. 45). Outro uso

Aminoácidos inibitórios: GABA e glicina



- O GABA é o principal transmissor inibitório no cérebro.
- Ele está presente uniformemente por todo o cérebro; há muito pouco dele nos tecidos periféricos.
- O GABA é formado a partir do glutamato pela ação da descarboxilase do ácido glutâmico. Sua ação é finalizada principalmente por captura, porém também por desaminação, catalisada pela GABA-transaminase.
- Há dois tipos principais de receptores GABA: GABA_A e GABA_B.
- Os receptores GABA_A, que ocorrem sobretudo pós-sinápticamente, estão diretamente acoplados a canais de cloreto, cuja abertura reduz a excitabilidade da membrana.
- O **muscimol** é agonista GABA_A específico, e o convulsivante **bicuculina** é antagonista.
- Outros fármacos que interagem com os receptores GABA_A e com seus canais incluem:
 - tranquilizantes benzodiazepínicos, que agem em um sítio de ligação acessório para facilitar a ação do GABA
 - convulsivantes, como a **picrotoxina**, que bloqueiam o canal aniônico
 - neuroesteroides, incluindo os metabólitos endógenos da progesterona, e outros depressores do SNC, tais como barbituratos e alguns agentes anestésicos gerais, que facilitam a ação do GABA.
- Os receptores GABA_B são receptores heterodiméricos acoplados à proteína G. Eles causam inibição pré e pós-sináptica, inibindo a abertura do canal de cálcio e aumentando a condutância do K⁺. O **baclofeno** é agonista GABA_B usado para tratar a espasticidade. Os antagonistas GABA_B não são ainda usados clinicamente.
- A glicina é um transmissor inibitório, principalmente na medula espinal, agindo em seu próprio receptor, estrutural e funcionalmente similar ao receptor GABA_A.
- O fármaco convulsivante **estricnina** é antagonista competitivo da glicina. A toxina tetânica age principalmente interferindo na liberação de glicina.

em potencial dos inibidores do transporte da glicina pode ser como analgésico.

OBSERVAÇÕES FINAIS

O estudo dos aminoácidos e seus receptores no cérebro foi um dos campos mais ativos de pesquisa nas últimas duas décadas, e a quantidade de informação disponível é prodigiosa. Esses sistemas de sinalização foram especulativamente implicados em quase todos os tipos de alterações neurológicas e psiquiátricas,

e a indústria farmacêutica despendeu grande esforço para identificar ligantes específicos — agonistas, antagonistas, moduladores, inibidores enzimáticos, inibidores de transporte — desenhados para influenciá-los. Entretanto, enquanto um grande número de compostos farmacologicamente impecáveis emergiu e muitos ensaios clínicos foram conduzidos, não houve importantes avanços terapêuticos. A visão otimista é que a melhor compreensão das funções particulares de muitos dos subtipos moleculares desses alvos e o desenho de ligantes mais específicos para os subtipos levarão a avanços futuros. As expectativas, entretanto, sem dúvida diminuíram nos últimos anos.

REFERÊNCIAS E LEITURA ADICIONAL

Aminoácidos excitatórios

- Bleakman, D., Lodge, D., 1998. Neuropharmacology of AMPA and kainate receptors. *Neuropharmacology* 37, 187–204. (*Revisão que fornece informações moleculares e funcionais sobre esses receptores*)
- Bunch, L., Enrichsen, M.N., Jensen, A.A., 2009. Excitatory amino acid transporters as potential drug targets. *Expert Opin. Ther. Targets* 13, 719–731.
- Collingridge, G.L., Olsen, R.W., Peters, J., Spedding, M., 2009. A nomenclature for ligand-gated ion channels. *Neuropharmacology* 56, 2–5.
- Corlew, R., Brasier, D.J., Feldman, D.E., Philpot, B.D., 2008. Presynaptic NMDA receptors: newly appreciated roles in cortical synaptic function and plasticity. *Neuroscientist* 14, 609–625.
- Cotman, C.W., Kahle, J.S., Miller, S.E., et al., 1995. Excitatory amino acid transmission. In: Bloom, F.E., Kupfer, D.J. (Eds.), *Psychopharmacology: a fourth generation of progress*. Raven Press, New York, pp. 75–85.
- Ferraguti, F., Shigemoto, R., 2006. Metabotropic glutamate receptors. *Cell Tissue Res.* 326, 483–504.
- Goudet, C., Magnaghi, V., Landry, M., et al., 2009. Metabotropic receptors for glutamate and GABA in pain. *Brain Res. Rev.* 60, 43–56.
- Jane, D.E., Lodge, D., Collingridge, G.L., 2009. Kainate receptors: pharmacology, function and therapeutic potential. *Neuropharmacology* 56, 90–113.
- Jansen, M., Dannhart, G., 2003. Antagonists and agonists at the glycine site of the NMDA receptor for therapeutic applications. *Eur. J. Med. Chem.* 38, 661–670. (*Atualização sobre os esforços para desenvolver ligantes para o sítio da glicina para uso clínico*)
- Kew, J.N.C., 2004. Positive and negative allosteric modulation of metabotropic glutamate receptors: emerging therapeutic potential. *Pharmacol. Ther.* 104, 233–244.
- Lynch, G., 2006. Glutamate-based therapeutic approaches: ampakines. *Current Opin. Pharmacol.* 6, 82–88.

Shigeri, Y., Seal, R.P., Shimamoto, K., 2004. Molecular pharmacology of glutamate transporters. *Brain Res. Rev.* 45, 250–265.

Takahashi, M., Billups, B., Rossi, D., et al., 1997. The role of glutamate transporters in glutamate homeostasis in the brain. *J. Exp. Biol.* 200, 401–409.

Watkins, J.C., Jane, D.E., 2006. The glutamate story. *Br. J. Pharmacol.* 147 (Suppl. 1), S100–S108. (*Uma história breve e envolvente escrita por um dos pioneiros da descoberta do glutamato como um transmissor do SNC*)

Aminoácidos inibitórios

- Barnard, E.A., 2000. The molecular architecture of GABA_A receptors. In: Möhler, H. (Ed.), *Pharmacology of GABA and glycine neurotransmission. Handbook of experimental pharmacology* 150. Springer-Verlag, Berlin, pp. 79–100. (*Revisão consagrada sobre os subtipos moleculares de receptores GABA_A*)
- Bettler, B., Kaupmann, K., Mosbacher, J., Gassmann, M., 2004. Molecular structure and function of GABA_B receptors. *Physiol. Rev.* 84, 835–867. (*Artigo de revisão abrangente escrito pela equipe que clonou pela primeira vez o receptor do GABA_B e descobriu sua estrutura heterodimérica incomum*)
- Bowery, N.G., 1993. GABA_B receptor pharmacology. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 33, 109–147.
- Chebib, M., 2004. GABA_C receptor ion channels. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 31, 800–804.
- Eulenburg, V., Armsen, W., Betz, H., Gomez, J., 2005. Glycine transporters: essential regulators of neurotransmission. *Trends Biochem. Sci.* 30, 325–333.
- Farrant, M., Nusser, Z., 2005. Variations on an inhibitory theme: phasic and tonic activation of GABA_A receptors. *Nat. Rev. Neurosci.* 6, 215–229.
- Johnston, G.A.R., 1996. GABA_A-receptor pharmacology. *Pharmacol. Ther.* 69, 173–198.

- Kubo, Y., Tateyama, M., 2005. Towards a view of functioning dimeric metabotropic receptors. *Curr. Opin. Neurobiol.* 15, 289–295.
- Lambert, J.J., Belelli, D., Peden, D.R., et al., 2003. Neurosteroid modulation of GABA_A receptors. *Prog. Neurobiol.* 71, 67–80.
- Lynch, J.W., 2009. Native glycine receptor subtypes and their physiological roles. *Neuropharmacology* 56, 303–309.
- Mody, I., Pearce, R.A., 2004. Diversity of inhibitory transmission through GABA_A receptors. *Trends Neurosci.* 27, 569–575. *(Uma atualização sobre o que sabemos a respeito dos papéis funcionais dos vários subtipos de receptor do GABA_A no cérebro)*
- Olsen, R.W., Sieghart, W., 2008. International Union of Pharmacology. LXX. Subtypes of γ -aminobutyric acid_A receptors: classification on the basis of subunit composition, pharmacology, and function. Update. *Pharmacol. Rev.* 60, 243–260. *(Relatório do subcomitê de nomenclatura IUPHAR que contém uma extensa discussão sobre os subtipos de receptores GABA_A, dependendo da sua composição de subunidades. Também contém recomendações sobre o fato dos receptores GABA_C serem considerados subtipos dos receptores GABA_A)*
- Wong, C.G.T., Gibson, K.M., Snead, O.C., 2004. From street to brain: neurobiology of the recreational drug γ -hydroxybutyric acid. *Trends Pharmacol. Sci.* 25, 29–34. *(Pequeno artigo de revisão)*
- Wu Y., Ali, S., Ahmadian, G., et al., 2004. γ -Hydroxybutyric acid (GHB) and γ -aminobutyric acid_B receptor (GABA_BR) binding sites are distinctive. *Neuropharmacology* 47, 1146–1156.
- Aspectos fisiológicos**
- Bear, M.F., Connors, B.W., Paradiso, M.A., 2006. Neuroscience: exploring the brain, third ed. Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore. *(Principal livro-texto de neurociência que discute em detalhes a potenciação em longo prazo dos mecanismos de memória)*
- Bennett, M.R., 2000. The concept of long term potentiation of transmission at synapses. *Prog. Neurobiol.* 60, 109–137. *(Uma revisão excelente desse complexo fenômeno)*
- Blundon, J.A., Zakharenko, S.S., 2008. Dissecting the components of long-term potentiation. *Neuroscientist* 14, 598–608.
- Gereau, R.W., Swanson, G., 2008. The glutamate receptors. Humana Press, Totowa, NJ. *(Contém capítulos aprofundados em muitos aspectos sobre esse tópico escrito por especialistas na área)*
- Kessels, H.W., Malinow, R., 2009. Synaptic AMPA receptor plasticity and behavior. *Neuron* 61, 340–350.
- Khahk, B.S., Henderson, G., 2000. Modulation of fast synaptic transmission by presynaptic ligand-gated cation channels. *J. Auton. Nerv. Syst.* 81, 110–121. *(Descreve como a ativação dos canais de cálcio dependentes de ligantes pode tanto aumentar quanto inibir a liberação do neurotransmissor)*
- Massey, P.V., Bashir, Z.I., 2007. Long-term depression: multiple forms and implications for brain function. *Trends Neurosci.* 30, 176–184.

Outros transmissores e moduladores

38

CONSIDERAÇÕES GERAIS

As principais “aminas” transmissoras no sistema nervoso central (SNC), especificamente norepinefrina, dopamina, 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina) e acetilcolina (ACh), são descritas neste capítulo, com breve revisão dos outros mediadores, incluindo histamina, melatonina e purinas. As monoaminas foram os primeiros transmissores do SNC a serem identificados, e durante os anos de 1960 uma combinação de neuroquímica e neurofarmacologia levou a muitas descobertas importantes sobre seus papéis e sobre a capacidade de esses fármacos influenciarem esses sistemas. As aminas mediadoras diferem dos transmissores aminoácidos, discutidos no Capítulo 37, por estarem localizadas em pequenas populações de neurônios com corpos celulares no tronco cerebral e na parte basal do prosencéfalo, que se projetam difusamente, tanto rostralmente para áreas corticais e outras áreas e, em alguns casos, caudalmente para a medula espinal. Esses neurônios estão amplamente associados a comportamentos de nível elevado (p. ex., emoção, cognição e consciência), e não à excitação ou inibição sináptica localizada.¹ Mais recentemente, alguns mediadores químicos “atípicos”, como o óxido nítrico (NO; Cap. 20) e os endocanabinoides (Cap. 18), entraram em cena, e eles são discutidos no final do capítulo. A outra classe importante de mediadores do SNC, os neuropeptídeos, está descrita no Capítulo 19, e informações sobre neuropeptídeos específicos (p. ex., endorfinas e neurocininas) aparecem nos capítulos finais desta seção.

INTRODUÇÃO

Embora saibamos bastante sobre muitos mediadores diferentes, seus receptores cognatos e sobre os mecanismos de sinalização ao nível celular, quando descrevemos seus efeitos na função cerebral e no comportamento, caímos em termos relativamente crus — os psicofarmacologistas apertarão nossos pescoços por subestimar desse modo a sofisticação de suas medidas —, como “coordenação motora”, “alerta”, “comprometimento cognitivo” e “comportamento exploratório”. A distância entre esses dois níveis de compreensão ainda frustra os melhores esforços em ligar a ação do fármaco no aspecto molecular e a ação do fármaco no aspecto terapêutico. Os atuais enfoques, como o uso de tecnologia com animal transgênico (Cap. 7) e técnicas não invasivas de imagem, estão ajudando a forjar uniões, porém o caminho a trilhar ainda é longo.

¹Tais neurônios, vozes de regiões obscuras que nos fazem felizes ou tristes, sonolentos ou alertas, cautelosos ou intrépidos, ativos ou preguiçosos, embora não se saiba bem o porquê — constituem importante substrato na doença mental.

Mais detalhes sobre o conteúdo deste capítulo podem ser encontrados em Davis *et al.* (2002), Nestler *et al.* (2008) e Iversen *et al.* (2009).

NOREPINEFRINA

Os processos básicos responsáveis pela síntese, armazenamento e liberação da norepinefrina são os mesmos no SNC e na periferia (Cap. 14). No SNC, a inativação da norepinefrina liberada ocorre através da captura neuronal ou através do metabolismo, principalmente pela via da *monoamino-oxidase*, *aldeído redutase* e *catecol-O-metil transferase* mediada para 3-hidroxi-4-metoxifenilglicol (MHPG) (Fig. 14.4).

VIAS NORADRENÉRGICAS NO SNC

Embora o papel transmissor da norepinefrina no cérebro já fosse suspeitado nos anos de 1950, a análise detalhada de sua distribuição neural só se tornou possível quando a técnica da fluorescência, baseada na formação de um derivado fluorescente das catecolaminas, quando os tecidos são expostos ao formaldeído, foi desenvolvida por Falck e Hillarp. Mapas detalhados da via dos neurônios noradrenérgicos, dopaminérgicos e serotoninérgicos nos animais de laboratório foram produzidos e, mais tarde, confirmados nos cérebros humanos. Os corpos celulares dos neurônios adrenérgicos ocorrem em pequenos grupos na *ponte* e no *bulbo*, e eles enviam extensas ramificações de axônios para muitas outras partes do cérebro e da medula espinal (Fig. 38.1). O grupo mais proeminente é o *locus coeruleus* (LC), localizado na ponte. Embora ele contenha apenas cerca de 10.000 neurônios nos seres humanos, os axônios, dispostos em um discreto *feixe prosencefálico medial*, originam muitos milhões de terminais nervosos noradrenérgicos em todo o córtex, hipocampo, tálamo, hipotálamo e cerebelo. Esses terminais nervosos não formam contatos sinápticos distintos, mas sim parecem liberar o transmissor de modo um pouco difuso. O LC também projeta-se para a medula espinal e está envolvido no controle descendente das vias da dor (Cap. 41).

Outros neurônios noradrenérgicos situam-se próximos ao LC, na ponte e no bulbo, e projetam-se para a amígdala, o hipotálamo, o hipocampo e para outras partes do prosencéfalo, bem como para a medula espinal. Um grupo menor de neurônios adrenérgicos, que libera epinefrina em vez de norepinefrina, situa-se mais ventralmente no tronco cerebral. Essas células contêm feniletanolamina N-metil transferase, a enzima que converte a norepinefrina em epinefrina (Cap. 14), e projetam-se, principalmente, para a ponte, o bulbo e o hipotálamo. Sabe-se muito pouco sobre elas, porém acredita-se que sejam importantes para o controle cardiovascular.

ASPECTOS FUNCIONAIS

Com exceção do receptor β_3 -adrenérgico, todos os receptores adrenérgicos (α_{1A} , α_{1B} , α_{1C} , α_{2A} , α_{2B} , α_{2C} , β_1 e β_2) são expressos no SNC (Bylund, 2007). São receptores acoplados à proteína G que interagem com uma variedade de mecanismos efetores (Tabela 14.1). O papel dos receptores α_1 -adrenérgicos no SNC é pouco conhecido. Encontram-se amplamente distribuídos,

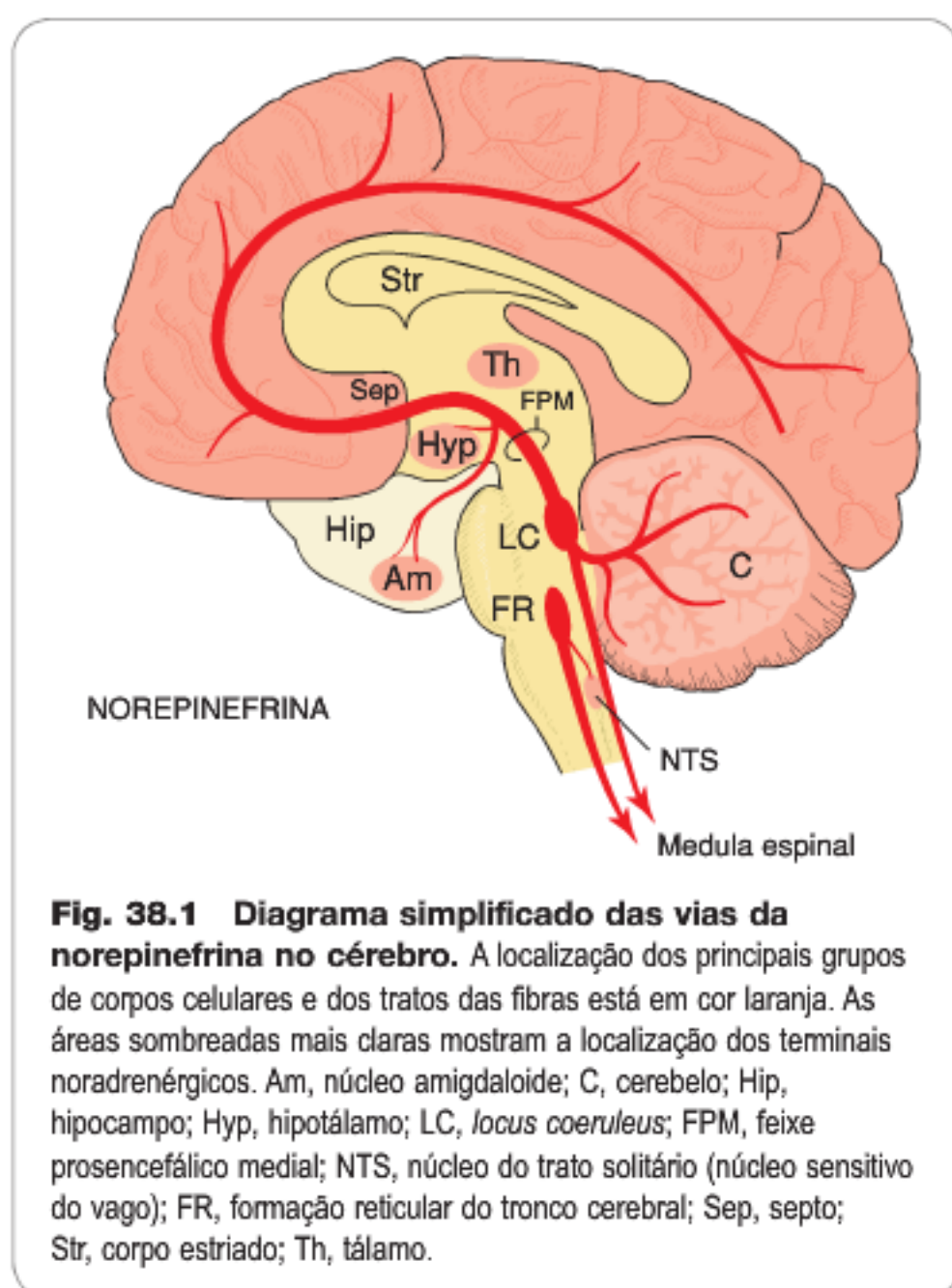


Fig. 38.1 Diagrama simplificado das vias da norepinefrina no cérebro. A localização dos principais grupos de corpos celulares e dos tratos das fibras está em cor laranja. As áreas sombreadas mais claras mostram a localização dos terminais noradrenérgicos. Am, núcleo amigdalóide; C, cerebelo; Hip, hipocampo; Hyp, hipotálamo; LC, locus coeruleus; FPM, feixe prosencefálico medial; NTS, núcleo do trato solitário (núcleo sensitivo do vago); FR, formação reticular do tronco cerebral; Sep, septo; Str, corpo estriado; Th, tálamo.

localizados tanto nos neurônios pós-sinápticos quanto nas células da glia, e podem estar envolvidos no controle motor, cognição e medo. Os receptores α_2 -adrenérgicos estão localizados nos neurônios noradrenérgicos (nas regiões somatodendríticas e terminais nervosos, onde funcionam como autorreceptores inibitórios), assim como nos neurônios não noradrenérgicos pós-sinápticos. Estão envolvidos no controle da pressão sanguínea (ver adiante), sedação (agonistas α_2 , como a **medetomidina**, são utilizados como anestésicos na prática veterinária) e analgesia. Os receptores β_1 são encontrados no córtex, estriado e hipocampo, enquanto os receptores β_2 são amplamente encontrados no cerebelo. Foram implicados nos efeitos em longo prazo dos fármacos antidepressivos, porém ainda não se sabe como (Cap. 46).

Pesquisas sobre o antagonista dos receptores α_2 -adrenérgicos, **idazoxano**, levou à identificação de outros possíveis "receptores" da imidazolina (Head & Mayorov, 2006). Esses são o receptor I_1 , que desempenha um papel no controle central da pressão sanguínea; o receptor I_2 , um sítio alostérico para a ligação da monoamino-oxidase, e o receptor I_3 , presente no pâncreas com papel sobre a regulação da secreção de insulina.

Alerta e humor

A atenção foi focalizada, principalmente, no LC, que é a fonte da maior parte da norepinefrina liberada no cérebro, e de onde a atividade neuronal pode ser medida com eletrodos implantados. Os neurônios do LC estão silentes durante o sono, e sua atividade aumenta com o alerta comportamental. Os estímulos "para despertar", de tipo não familiar ou ameaçador, excitam esses neurônios muito mais efetivamente que os estímulos usuais. Os fármacos semelhantes à anfetamina, que liberam catecolaminas no cérebro, aumentam o despertar, o alerta e a atividade exploratória (embora, nesse caso, os disparos dos neurônios do LC sejam, de fato, reduzidos pelos mecanismos de retroalimentação; Cap. 47).

Há íntima relação entre o humor e os estados de alerta; os indivíduos deprimidos são usualmente letárgicos e não respondem a estímulos externos. A hipótese das catecolami-

nas para a depressão (Cap. 46) sugeriu que ela resulte de deficiência funcional da norepinefrina em certas partes do cérebro, enquanto a mania resulta do excesso. Isso permanece controverso, e achados posteriores sugerem que a 5-HT pode ser mais importante que a norepinefrina em relação ao humor.

Regulação da pressão sanguínea

O papel, tanto central quanto periférico, das sinapses noradrenérgicas no controle da pressão sanguínea é mostrado pela ação dos fármacos hipotensivos, tais como a **clonidina** e a **metildopa** (Caps. 14 e 22), que diminuem a descarga dos nervos simpáticos emergentes do SNC. Eles causam hipotensão, quando injetados localmente no bulbo ou no quarto ventrículo, em quantidades muito menores que as necessárias, quando os fármacos são administrados sistemicamente. A norepinefrina e outros agonistas dos α_2 -adrenoceptores apresentam o mesmo efeito, quando injetados localmente. As sinapses noradrenérgicas no bulbo provavelmente formam parte da via reflexa barorreceptora, porque a estimulação ou o antagonismo dos α_2 -adrenoceptores, nessa parte do cérebro, têm efeito poderoso na atividade dos reflexos barorreceptores.

As fibras noradrenérgicas ascendentes direcionam-se para o hipotálamo, e as fibras descendentes, para a região do corno lateral da medula espinal, atuando para aumentar a descarga simpática na periferia. Foi sugerido que esses neurônios reguladores podem liberar epinefrina, em vez de norepinefrina, como inibidora da feniletanolamina N-metil transferase, a enzima que converte a norepinefrina em epinefrina, que interfere no reflexo barorreceptor.

A **moxonidina** descrita como agonista do receptor I_1 com menor atividade sobre os receptores α_2 -adrenérgicos, atua centralmente para reduzir a atividade simpática periférica, reduzindo, portanto, a resistência vascular periférica.

Norepinefrina no SNC

- Os mecanismos para síntese, armazenamento, liberação e recaptação da norepinefrina no sistema nervoso central (SNC) são essencialmente os mesmos da periferia, bem como o são os receptores (Cap. 14).
- Os corpos celulares noradrenérgicos direcionam-se, em grupos discretos, principalmente para a ponte e o bulbo, sendo o *locus coeruleus* um desses importantes grupos celulares.
- As vias noradrenérgicas, que se dirigem, principalmente, para o feixe prosencefálico medial e os tratos medulares descendentes, terminam difusamente no córtex, no hipocampo, no hipotálamo, no cerebelo e na medula espinal.
- As ações da norepinefrina são mediadas através dos receptores α_1 , α_2 , β_1 e β_2 .
- Acredita-se que a transmissão noradrenérgica seja importante:
 - no sistema "de alerta", controlando o despertar e o alerta
 - na regulação da pressão sanguínea
 - no controle do humor (a deficiência funcional contribui para a depressão).
- Os fármacos psicotrópicos que atuam parcial ou principalmente na transmissão noradrenérgica no SNC incluem antidepressivos, **cocaína** e **anfetamina**. Alguns fármacos anti-hipertensivos (p. ex., **clonidina**, **metildopa**) agem, principalmente, na transmissão noradrenérgica no SNC.

DOPAMINA

A dopamina é particularmente importante para a neurofarmacologia, porque ela está envolvida em várias alterações comuns da função cerebral, notadamente a doença de Parkinson, a esquizofrenia e o distúrbio do déficit de atenção, bem como na dependência de fármacos e em certas alterações endócrinas. Muitos dos fármacos usados clinicamente para tratar essas situações atuam influenciando a transmissão da dopamina.

A distribuição da dopamina no cérebro é mais restrita que a da norepinefrina. A dopamina é mais abundante no *corpus striatum* (corpo estriado), uma parte do sistema motor extrapiramidal envolvida na coordenação dos movimentos (Cap. 39), e elevadas concentrações também ocorrem em certas partes do córtex frontal, sistema límbico e do hipotálamo (onde sua liberação no suprimento sanguíneo hipofisário inibe a secreção de prolactina; Cap. 32).

A síntese de dopamina segue a mesma rota que a da norepinefrina (Fig. 14.2), especificamente a conversão de tirosina para dopa (o passo limitador da velocidade), seguida de descarboxilação para formar dopamina. Os neurônios dopaminérgicos não possuem a dopamina β -hidroxilase e, assim, não convertem dopamina em norepinefrina.

A dopamina é amplamente capturada, após sua liberação dos terminais nervosos, por um transportador específico para a dopamina, pertencente à grande família dos transportadores de monoaminas (Cap. 14). Ela é metabolizada pela monoamino-oxidase e pela catecol-O-metiltransferase (Fig. 38.2), sendo os principais produtos o ácido di-hidroxifenilacético (ADHFA) e o ácido homovanílico (AHV, o derivado metoxi do ADHFA). O conteúdo de AHV do cérebro é frequentemente usado como índice de renovação da dopamina. Os fármacos que causam liberação de dopamina aumentam o AHV, geralmente sem alterar a concentração de dopamina. O ADHFA e o AHV e seus conjugados sulfatados são eliminados na urina, o que fornece um índice da liberação de dopamina nos seres humanos.

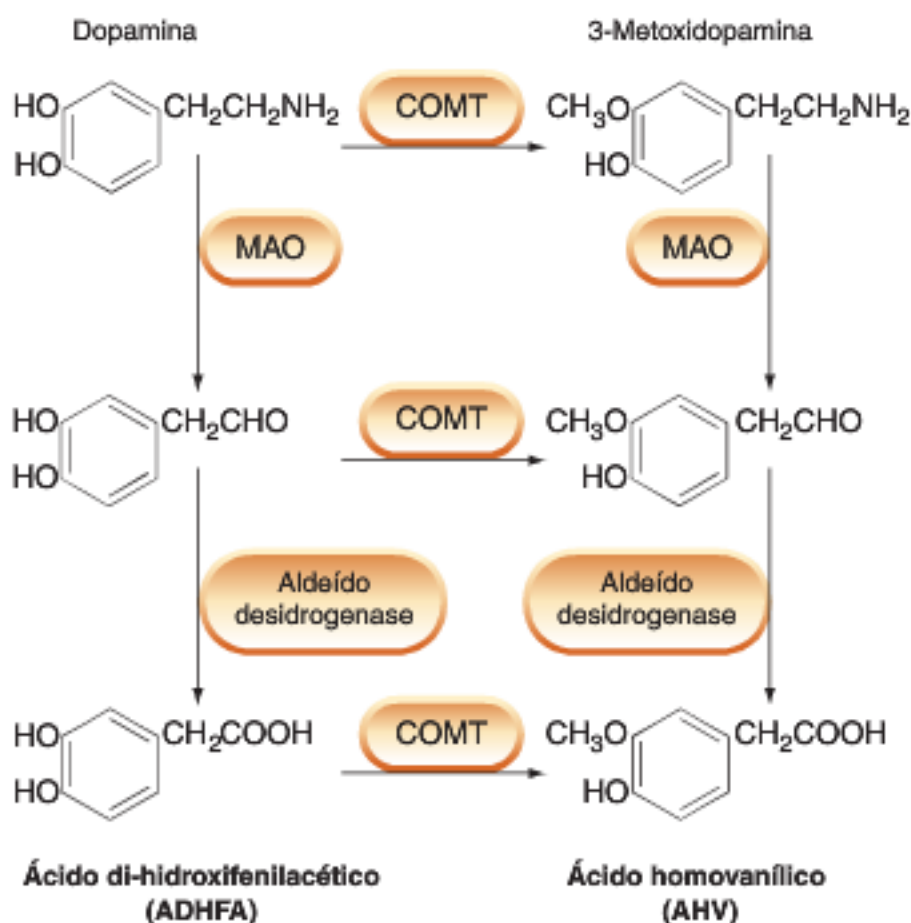


Fig. 38.2 Principais vias para o metabolismo da dopamina no cérebro. COMT, catecol-O-metil-transferase; MAO, monoamino-oxidase.

A **6-hidroxidopamina**, que destrói seletivamente os terminais nervosos dopaminérgicos, é usada comumente como ferramenta de pesquisa. Ela é captada pelo transportador de dopamina e convertida em um metabólito reativo que provoca citotoxicidade oxidativa.

VIAS DOPAMINÉRGICAS NO SNC

Há quatro vias dopaminérgicas principais no cérebro (Fig. 38.3):

1. A **via nigroestriada**, respondendo por cerca de 75% da dopamina no cérebro, consistindo em grande parte em corpos celulares na substância negra, cujos axônios terminam no corpo estriado. Essas fibras dirigem-se para o feixe prosencefálico medial, juntamente com outras fibras contendo monoaminas. A abundância de neurônios contendo dopamina no estriado humano pode ser vista na imagem mostrada na Figura 38.4, que foi obtida injetando-se um derivado da dopa, contendo flúor radiativo, e mapeando-se a radiatividade 3 horas mais tarde, através da cintilografia tomográfica por emissão de pósitrons.
2. As **vias mesolímbicas**, cujos corpos celulares dirigem-se para a área tegmental ventral (VTA, do inglês, *ventral tegmental area*), adjacente à substância negra, no mesencéfalo e cujas fibras projetam-se por intermédio do feixe prosencefálico medial, para partes do sistema límbico, especialmente o *nucleus accumbens* e o *núcleo amigdalóide*.
3. As **vias mesocorticais**, cujos corpos celulares também encontram-se na VTA e que se projetam, através do feixe prosencefálico medial para o córtex frontal.
4. O sistema **túbulo-hipofisário** (ou **tuberofundibular**) é um grupo de neurônios curtos que se dirigem da parte ventral do hipotálamo para a eminência mediana e para a hipófise, cujas secreções ele regula.

Há também neurônios dopaminérgicos em outras regiões do cérebro e na retina. Para uma descrição mais completa, ver Björklund & Dunnett (2007). As funções desses sistemas são discutidas adiante.

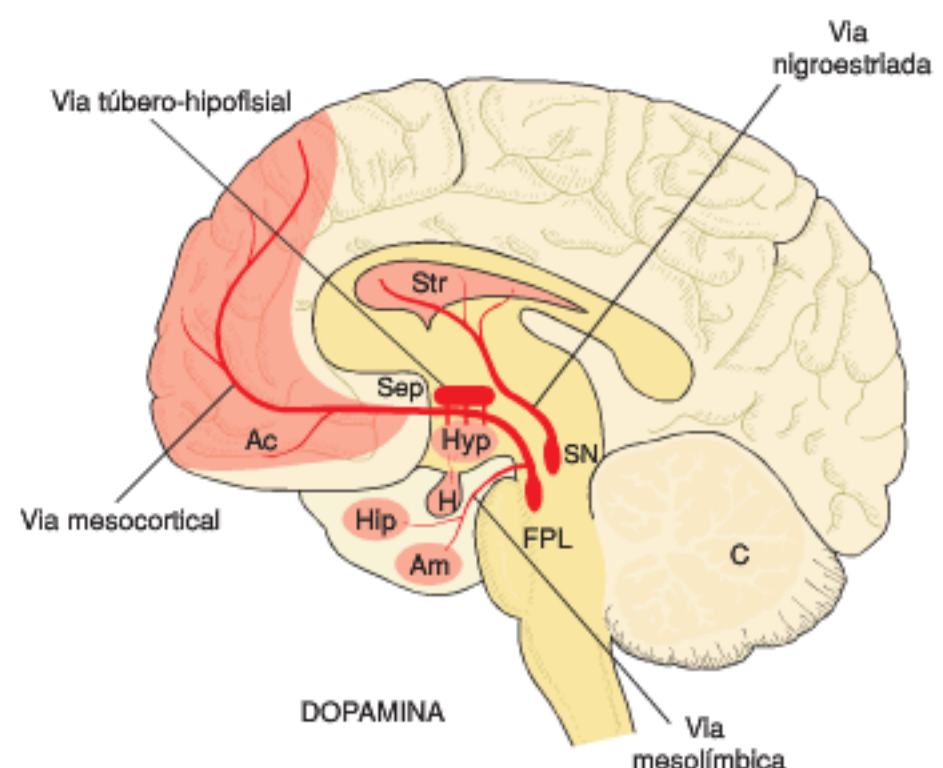


Fig. 38.3 Vias da dopamina no cérebro, desenhado como na Figura 38.1. A hipófise (H) é vista, innervada por fibras dopaminérgicas do hipotálamo. Ac, *nucleus accumbens*; SN, substância negra; FPL, feixe prosencefálico lateral; as outras abreviações são as da Figura 38.1.

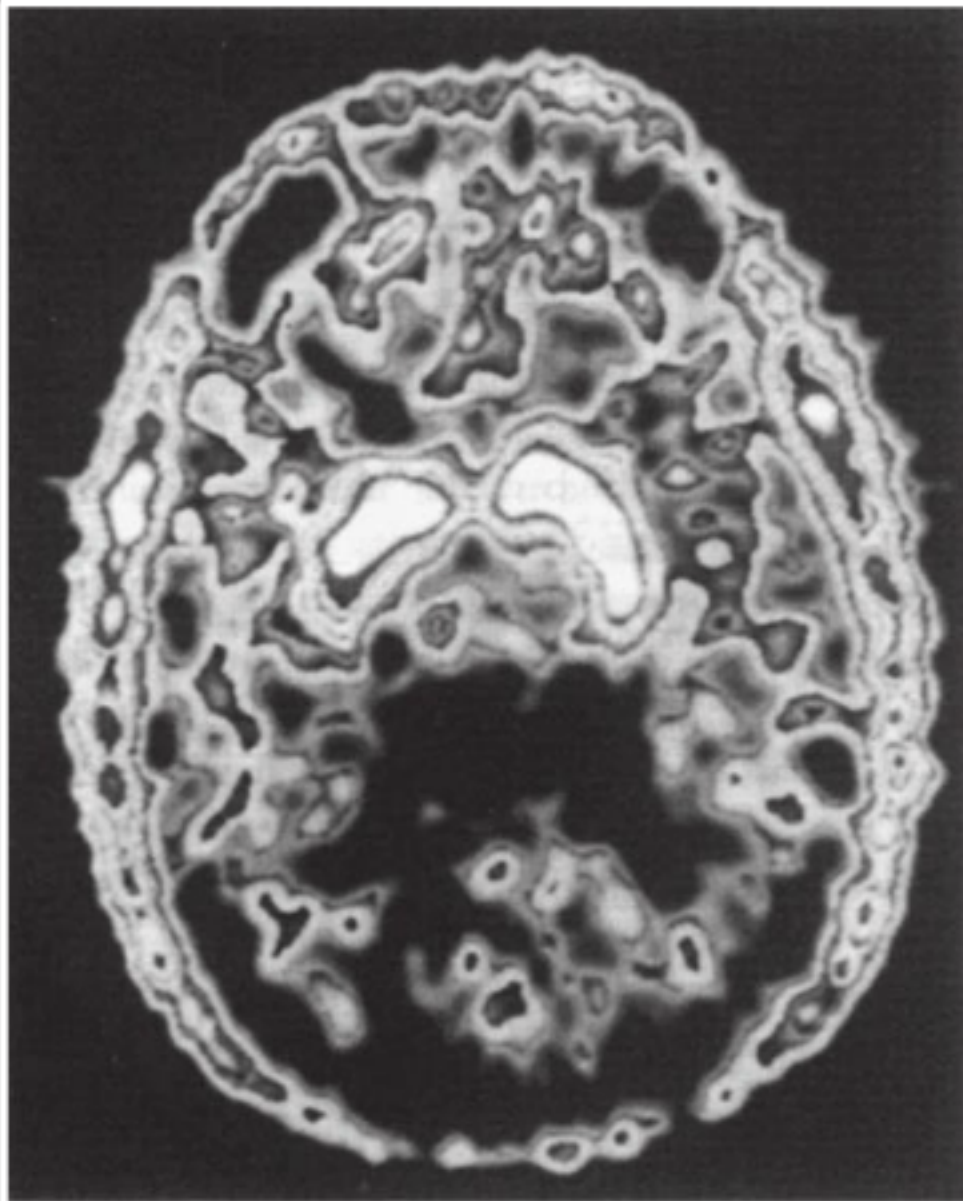


Fig. 38.4 Dopamina nos núcleos da base de um ser humano. O indivíduo foi injetado com 5-fluoro-dopa marcada com ^{18}F , um isótopo emissor de pósitrons, que foi localizado 3 horas mais tarde pela técnica da tomografia por emissão de pósitrons. O isótopo é acumulado (áreas brancas) pelo sistema de captação da dopa dos neurônios dos núcleos da base, e em menor extensão, no córtex frontal. Ele é visto também no couro cabeludo e nos músculos temporais. (De Gamett E S et al. *Nature* 305:137.)

RECEPTORES DE DOPAMINA

Inicialmente, dois tipos de receptores, D_1 e D_2 , foram detectados em bases farmacológicas e bioquímicas. A clonagem do gene revelou outros subgrupos, D_1 a D_5 (para revisão, ver Missale *et al.*, 1998). A família D_1 original agora inclui D_1 e D_5 , enquanto a família D_2 , que é farmacologicamente mais importante no SNC, consiste em D_2 , D_3 e D_4 (Tabela 38.1). Outras variantes de replicações, levando a formas longas e curtas de D_2 , e polimorfismos genéticos, particularmente de D_4 (ver adiante), foram identificados posteriormente.

▼ Todos pertencem à família dos receptores de transmembrana acoplados à proteína G, descrita no Capítulo 3 — D_1 e D_5 ligam-se à proteína G para estimular a adenilil ciclase; D_2 , D_3 e D_4 ligam-se à G_i/G_o e ativam os canais de potássio, assim como a inibição dos canais de cálcio e a adenilil ciclase. Além disso, eles também podem afetar outras cascatas de mensageiros secundários celulares (Cap. 3). Um componente-chave na via de transdução do sinal é a proteína DARPP-32 (uma fosfoproteína com 32 kDa regulada pela dopamina e pelo AMPc; Girault & Greengard, 2004). Quando o AMPc é aumentado pela ativação dos receptores D_1 , ativando a proteína quinase A, a DARPP-32 é fosforilada (Fig. 38.5). A DARPP-32 fosforilada age como inibidor das proteínas fosfatases, ativando a proteína fosfatase-1 e a calcineurina, atuando, assim, em concerto com as proteínas quinases, e favorecendo a fosforilação proteica — efetivamente um mecanismo amplificador. Em geral, a ativação dos receptores D_2 se opõe ao efeito da ativação do receptor D_1 .

Os receptores de dopamina são expressos no cérebro em áreas distintas, porém superpostas. Os receptores D_1 são os mais abundantes e os mais generalizados nas áreas que recebem inervação dopaminérgica (especificamente, o estriado, o sistema límbico, o tálamo e o hipotálamo; Fig. 38.3), como o são os receptores D_2 , que também ocorrem na hipófise. Os receptores D_2 são encontrados não somente nos neurônios dopaminérgicos (corpos celulares, dendritos e terminações nervosas), onde funcionam como autorreceptores inibitórios, mas também nos neurônios não dopaminérgicos (De Mei *et al.*, 2009). Os receptores D_3 ocorrem no sistema límbico, porém não no estriado. O receptor D_4 é expressado muito mais fracamente, principalmente no córtex e no sistema límbico.

▼ O receptor D_4 mostra polimorfismo inesperado nos seres humanos, com número variável (de 2 a 10) de sequências repetidas de 16 aminoácidos, sendo expresso em uma terceira alça intracelular, que participa no acoplamento da proteína G (Cap. 3). As expectativas para as quais o polimorfismo do receptor D_4 poderia estar relacionado, como a ocorrência de esquizofrenia nos seres humanos, não se concretizaram depois que vários estudos não conseguiram encontrar correlação alguma (Tarazi *et al.*, 2004). Pode haver conexão com o transtorno da hiperatividade/déficit de atenção (Thapar *et al.*, 2007).

A dopamina, como muitos outros transmissores e moduladores, age tanto pré quanto pós-sinapticamente. Os receptores pré-sinápticos D_2 ocorrem, principalmente, nos neurônios dopaminérgicos, por exemplo, aqueles no estriado e no sistema límbico, onde eles agem para inibir a síntese e a liberação de dopamina. Os antagonistas da dopamina, bloqueando esses receptores, aumentam a síntese e a liberação de dopamina e causam acúmulo de metabólitos da dopamina nessas partes do cérebro. Eles também causam aumento na taxa de disparos dos neurônios dopaminérgicos, provavelmente pelo bloqueio de retroalimentação no nível somatodendrítico, pela dopamina liberada localmente.

Os receptores de dopamina também medeiam vários efeitos na periferia (mediados pelos receptores D_1), notavelmente a vasodilatação renal e o aumento da contratilidade miocárdica (a própria dopamina tem sido usada clinicamente no tratamento do choque circulatório; Cap. 21).

ASPECTOS FUNCIONAIS

As funções das vias dopaminérgicas dividem-se de forma ampla em:

- controle motor (sistema nigroestriado)
- efeitos comportamentais (sistemas mesolímbico e mesocortical)
- controle endócrino (sistema túbero-hipofisário).

Dopamina e sistemas motores

Ungerstedt mostrou, em 1968, que a ablação bilateral da substância negra nos ratos, que destrói os neurônios nigroestriados, causa catalepsia profunda, com os animais tornando-se tão inativos que morrem de inanição, a menos que alimentados artificialmente. A doença de Parkinson (Cap. 39) é um distúrbio do controle motor associado à deficiência de dopamina na via nigroestriada.

No tratamento de desordens do SNC, geralmente deseja-se que determinado tipo de receptor seja ativado ou inibido em alguma parte do cérebro, mas o problema é que os fármacos raramente são seletivos por regiões e afetarão todos os receptores daquele tipo presentes no cérebro. Por exemplo, muitos fármacos antipsicóticos (Cap. 45) são antagonistas dos receptores D_2 , e exercem efeito benéfico ao bloquearem os receptores D_2 na via mesolímbica. No entanto, sua propriedade de antagonistas do receptor D_2 também causa seu maior efeito adverso, que é promover alterações

Tabela 38.1 Receptores da dopamina

	Papel funcional	Tipo D ₁		Tipo D ₂		
		D ₁	D ₅	D ₂	D ₃	D ₄
Distribuição						
Córtex	Alerta, humor	+++	–	++	–	+
Sistema límbico	Emoção, comportamento estereotípico	+++	+	++	+	+
Estriado	Secreção de prolactina	+++	+	++	+	+
Partes ventral do hipotálamo e anterior da hipófise	Secreção de prolactina	–	–	++	+	–
Agonistas						
Dopamina		+ (Baixa potência)		+ (Elevada potência)		
Apomorfina		AP (Baixa potência)		+ (Elevada potência)		
Bromocriptina		AP (Baixa potência)		+ (Elevada potência)		
Quimpirol		Inativo		Ativo		
Antagonistas						
Clorpromazina		+	+	+++	++	+
Haloperidol		+	+	+++	++	++
Espiperona		+?	–	+++	+++	+++
Sulpirida		–	–	++	++	+
Clozapina		+	+	+	+	++
Ariprazol		–	–	+++ (AP)	++	–
Racloprida		–	?	+++	++	–
Transdução do sinal		Acoplamento à G _s – ativa a adenilil ciclase		Acoplamento à G _i /G _o – inibe a adenilil ciclase, ativa os canais de K ⁺ , inibe os canais de Ca ²⁺ , pode também ativar a fosfolipase C		
Efeito		Principalmente inibição pós-sináptica		Inibição pré e pós-sináptica Estimulação/inibição da liberação do hormônio		

AP, agonista parcial.

Dados de afinidade baseados nos dados existentes no NIMH Psychoactive Drug Screening Program database (<http://pdsp.med.unc.edu>).

do movimento, ao bloquear simultaneamente os receptores D₂ na via nigroestriada.

Os ratos transgênicos sem os receptores D₂ mostram intensa redução dos movimentos espontâneos, semelhante ao que ocorre na doença de Parkinson.

Efeitos comportamentais

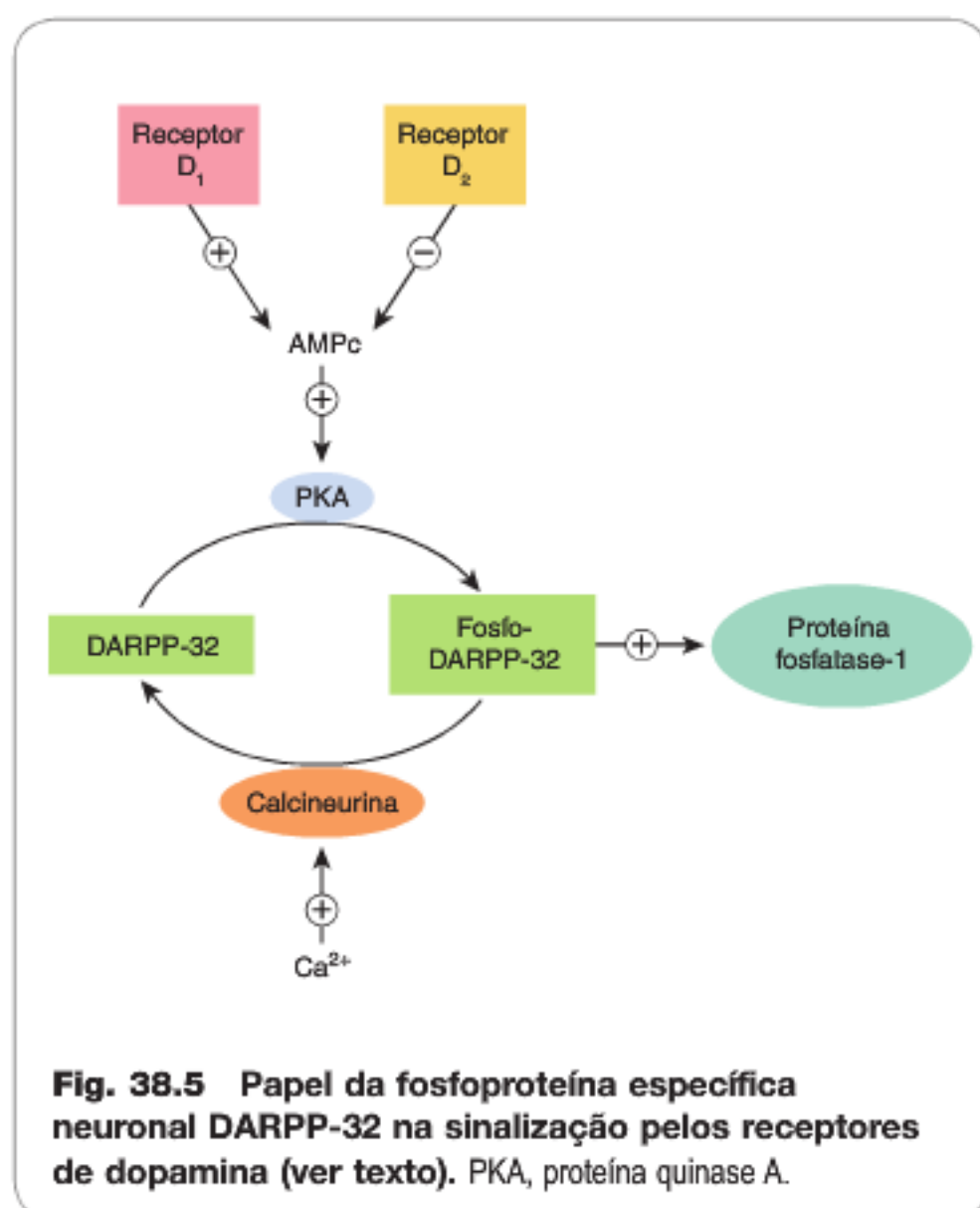
A administração de **anfetamina** aos ratos, que libera tanto a dopamina quanto a norepinefrina, provoca interrupção no comportamento normal do “rato” (exploração e experimentação), e o aparecimento de comportamento “estereotipado” repetido (levantar-se, roer etc.), sem relação com estímulo externo. Essas alterações motoras induzidas pela anfetamina nos ratos, provavelmente, refletem hiperatividade no sistema dopaminérgico nigroestriado, e são antagonizadas pelos antagonistas da dopamina e pela destruição dos corpos celulares contendo dopamina no mesencéfalo, porém não pelos fármacos que inibem o sistema noradrenérgico.

A **anfetamina** e a **cocaína** (que agem inibindo o transportador de dopamina), e também outros fármacos de abuso (Cap. 48), ativam vias de “recompensa” dopaminérgicas mesolímbicas para produzir sensação de euforia em seres humanos. O principal receptor envolvido parece ser o D₁, e o rato transgênico sem receptores D₁ comporta-se como se estivesse geralmente desmotivado, com redução na ingestão de alimento e insensibilidade à anfetamina e à cocaína (Sibley, 1999).

Função neuroendócrina

A via dopaminérgica túbero-hipofisária (Fig. 38.3) está envolvida no controle da secreção de prolactina. O hipotálamo secreta vários mediadores (na maioria pequenos peptídeos; Cap. 32), que controlam a secreção de diferentes hormônios pela hipófise. Um desses mediadores, que tem efeito inibidor na liberação de prolactina, é a dopamina. Esse sistema é de importância clínica. Muitos fármacos antipsicóticos (Cap. 45), pelo bloqueio dos receptores D₂, aumentam a secreção de prolactina e podem causar o desenvolvimento das mamas e lactação, até mesmo no sexo masculino. A **bromocriptina**, um agonista do receptor de dopamina derivado do *ergot*, é clinicamente usada para suprimir a secreção de prolactina pelos tumores hipofisários.

A produção do hormônio do crescimento é aumentada, nos indivíduos normais, pela dopamina, porém, a bromocriptina, paradoxalmente, inibe a secreção excessiva responsável pela acromegalia (provavelmente, porque ela dessensibiliza os receptores de dopamina, em contraste com a liberação de dopamina, que é pulsátil) e tem efeito terapêutico útil, desde que seja administrada antes que o crescimento excessivo tenha ocorrido. Hoje ela é utilizada raramente, pois os outros agentes são mais efetivos (Cap. 32). A bromocriptina e outros antagonistas da dopamina, como a **cabergolina**, aumentam a libido e o desempenho sexual.



Vômitos

As evidências farmacológicas sugerem fortemente que os neurônios dopaminérgicos têm papel na produção da náusea e do vômito. Assim, quase todos os agonistas do receptor de dopamina (p. ex., bromocriptina) e outros fármacos que aumentam a liberação de dopamina no cérebro (p. ex., **levodopa**; Cap. 39) causam náuseas e vômitos como efeito adverso, enquanto muitos antagonistas da dopamina (p. ex., fenotiazinas, **metoclopramida**; Cap. 29) possuem atividade antiemética. Os receptores D₂ ocorrem na área do bulbo (quimiorreceptores da zona de gatilho) associada ao desencadeamento do vômito (Cap. 29), e presume-se que mediem esse efeito.

5-HIDROXITRIPTAMINA

A ocorrência e a função da 5-HT (serotonina) na periferia são descritas no Capítulo 15. O interesse na 5-HT como possível transmissor no SNC data de 1953, quando Gaddum descobriu que a **dietilamida do ácido lisérgico (LSD)**, fármaco conhecido como poderoso alucinógeno (Cap. 47), agia como antagonista da 5-HT nos tecidos periféricos, e sugeriu que seus efeitos centrais poderiam também estar relacionados com essa ação. A presença de 5-HT no cérebro foi demonstrada alguns anos mais tarde. Ainda que a 5-HT no cérebro responda por apenas 1% do conteúdo corporal total, a 5-HT é importante transmissor no SNC (Iversen *et al.*, 2009; Muller & Jacobs, 2009). A 5-HT está envolvida em diferentes processos fisiológicos, incluindo sono, apetite, termorregulação e percepção da dor, assim como em alterações como cefaleia, depressão, ansiedade, transtornos obsessivos compulsivos, esquizofrenia e abuso de fármacos.

Na sua formação, armazenamento e liberação, a 5-HT assemelha-se à norepinefrina. Seu precursor é o triptofano, um aminoácido derivado da proteína dietética, cujo conteúdo plasmático varia consideravelmente, de acordo com a ingestão de alimento e do momento do dia. O triptofano é ativamente captado pelos neurônios, convertido a 5-hidroxitriptofano pela enzima triptofano hidroxilase (Fig. 15.1) e, em seguida, descarboxilado por uma descarboxilase inesp-

Dopamina no SNC

- A dopamina é um neurotransmissor, bem como um precursor da norepinefrina. Ela é degradada de modo similar à norepinefrina, originando, principalmente, o ácido di-hidroxifenilacético e o ácido homovanílico, que são eliminados na urina.
- Há quatro principais vias dopaminérgicas:
 - via nigroestriada, importante no controle motor
 - vias mesolímbicas, projetando-se de um grupo de células no mesencéfalo para partes do sistema límbico, especialmente o *nucleus accumbens*, envolvidas na emoção e no sistema de recompensa induzida pelos fármacos
 - via mesocortical, sai do mesencéfalo para o córtex, envolvida na emoção
 - neurônios túbero-hipofisários que se projetam do hipotálamo para a hipófise, cuja secreção regulam.
- Há cinco subtipos de receptores de dopamina. Os receptores D₁ e D₅ estão ligados ao estímulo da adenilil ciclase. Os receptores D₂, D₃ e D₄ estão ligados à ativação dos canais de K⁺ e à inibição dos canais de Ca²⁺ e também à inibição da adenilil ciclase.
- Os receptores da D₂ podem estar implicados nos sintomas positivos e os receptores D₁ nos sintomas negativos na esquizofrenia. Os receptores D₄ mostram marcante polimorfismo nos seres humanos, porém não foi estabelecida uma relação clara com a doença.
- A doença de Parkinson está associada à deficiência dos neurônios dopaminérgicos nigroestriados.
- A liberação de hormônios pela adeno-hipófise é regulada pela dopamina, especialmente a liberação de prolactina (inibida) e a liberação do hormônio do crescimento (estimulada).
- A dopamina age na zona de gatilho quimiorreceptora, causando náuseas e vômitos.

cífica dos aminoácidos a 5-HT. A triptofano hidroxilase pode ser seletiva e irreversivelmente inibida pela **p-clorofenilalanina (PCPA)**. Acredita-se que a disponibilidade do triptofano e a atividade da triptofano hidroxilase são os principais fatores na regulação da síntese de 5-HT. A descarboxilase é muito semelhante, se não idêntica, à dopa descarboxilase, e não tem função na regulação da síntese de 5-HT. Em seguida à liberação, a 5-HT é, na maior parte, recuperada pela captação neuronal, através de um transportador específico (Cap. 3) semelhante, porém não idêntico, àquele que carrega a norepinefrina e a dopamina. A captura de 5-HT é inibida especificamente por *inibidores seletivos de captura da serotonina* (SSRIs, do inglês, *selective serotonin reuptake inhibitors*), como a **fluoxetina**, e por muitos dos fármacos que inibem a captação de catecolaminas (p. ex., *antidepressivos tricíclicos*). Os SSRIs (Cap. 46) constituem um grupo importante de fármacos antidepressivos. A 5-HT é degradada quase inteiramente pela monoamino-oxidase (Fig. 15.1), que a converte a 5-hidroxiindolacetaldeído, cuja maior parte é desidrogenada para formar o ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), que é eliminado na urina.

VIAS DA 5-HT NO SNC

A distribuição dos neurônios contendo 5-HT (Fig. 38.6) assemelha-se à dos neurônios noradrenérgicos. Os corpos celulares estão agrupados na ponte e na parte superior do bulbo, próximos à linha média (rafe), e são frequentemente referi-

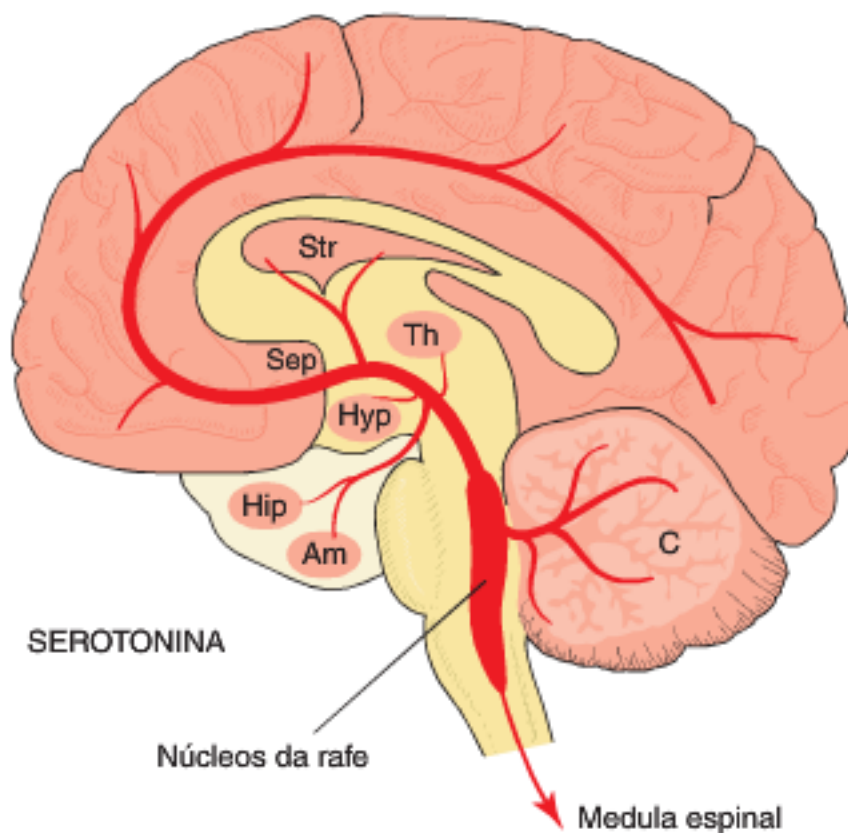


Fig. 38.6 Diagrama simplificado das vias da 5-hidroxitriptamina no cérebro, desenhado como na Figura 38.1. As abreviações são as mesmas da Figura 38.1.

dos como núcleos da rafe. Os núcleos situados rostralmente projetam-se, por intermédio do feixe prosencefálico medial, para muitas partes do córtex, hipocampo, núcleos da base, sistema límbico e hipotálamo. As células situadas caudalmente projetam-se para o cerebelo, bulbo e medula espinal.

RECEPTORES 5-HT NO SNC

Os principais tipos de receptores 5-HT são mostrados na Tabela 15.1. Todos são receptores acoplados à proteína G, exceto o 5-HT₃, que é um canal de cátion operado por ligante (ver adiante). Todos estão expressos no SNC, e seus papéis funcionais foram extensamente analisados. Com aproximadamente 14 subtipos identificados, além de numerosas variantes por processamento, e grande número de ferramentas farmacológicas de especificidade relativamente baixa, apontar funções precisas para os receptores 5-HT não é simples. Relatos detalhados do estado atual do nosso conhecimento são feitos por Barnes & Sharp (1999) e Bockaert *et al.* (2006). O conhecimento sobre os novos membros da família (receptores 5-HT₅₋₇) está resumido nas revisões de Woolley *et al.* (2004) e Hedlund & Sutcliffe (2004).

Certas generalizações podem ser feitas:

- Os receptores 5-HT₁ possuem efeitos predominantemente inibitórios. Os receptores 5-HT_{1A} são expressos como autorreceptores somatodendríticos pelos neurônios 5-HT nos núcleos da rafe, e seu efeito inibitório tende a limitar a velocidade de disparo dessas células. Eles também estão amplamente distribuídos no sistema límbico e acredita-se que sejam o alvo principal dos fármacos usados para tratar a ansiedade e a depressão (Caps. 43 e 46). Os receptores 5-HT_{1B} e 5-HT_{1D} são encontrados, principalmente, como receptores inibitórios pré-sinápticos nas terminações contendo 5-HT e em outras terminações nervosas nos núcleos da base e no córtex. Agonistas agindo nos receptores 5-HT_{1D} periféricos são usados para tratar a enxaqueca (Cap. 15).
- Os receptores 5-HT₂ (5-HT_{2A} e 5-HT_{2C}) são abundantes no córtex e no sistema límbico, no qual estão localizados nos sítios pré e pós-sinápticos. Eles podem exercer efeitos excitatórios e inibitórios ao aumentar a liberação de glutamato e GABA. Acredita-se que sejam o alvo de alguns antidepressivos (Cap. 46) e vários fármacos

alucinógenos (Cap. 47). O uso dos antagonistas do receptor 5-HT₂, tais como a **metisergida** no tratamento da enxaqueca, é discutido no Capítulo 15.

- Os receptores 5-HT₃ são canais de cátion pentaméricos ativados por ligantes que podem ser tanto complexos homoméricos quanto heteroméricos, de diferentes subunidades do receptor 5-HT₃ (Peters *et al.*, 2005). Enquanto as subunidades 5-HT_{3A} e 5-HT_{3B} são as mais extensivamente estudadas, os papéis das outras subunidades permanecem completamente sem investigação (Jensen *et al.*, 2008). No cérebro, os receptores 5-HT₃ são encontrados na *area postrema* (região do bulbo envolvida com os vômitos; Cap. 29) e em outras partes do tronco cerebral, estendendo-se até o corno dorsal da medula espinal. Eles também estão presentes em certas partes do córtex, bem como no sistema nervoso periférico. Eles são receptores ionotrópicos excitatórios, e antagonistas específicos (p. ex., **ondansetrona**; Caps. 15 e 29) são usados para tratar náuseas e vômitos.
- Os receptores 5-HT₄ são importantes no trato gastrointestinal (Caps. 15 e 29) e também são expressos no cérebro, particularmente no sistema límbico, gânglios basais, hipocampo e substância negra. Estão localizados tanto nos sítios pré como pós-sinápticos. Eles exercem efeito facilitador pré-sináptico, particularmente na liberação de ACh, reforçando, assim, o desempenho cognitivo (Cap. 39). A ativação dos receptores 5-HT₄ medulares se opõe às ações depressivas respiratórias dos opioides (Cap. 41).
- Atualmente, pouco se conhece sobre os receptores 5-HT₅. Estudos sobre sua distribuição pelo SNC e função mostraram resultados conflitantes até o momento (Bockaert *et al.*, 2006).
- Os receptores 5-HT₆ ocorrem apenas no SNC, particularmente no hipocampo, no córtex e no sistema límbico. Eles são considerados como alvos potenciais para fármacos que melhorem a cognição ou aliviem os sintomas da esquizofrenia, embora esses fármacos ainda não estejam disponíveis.
- Os receptores 5-HT₇ ocorrem no hipocampo, no córtex, na amígdala, no tálamo e no hipotálamo. São encontrados no soma e nos terminais dos axônios dos neurônios GABAérgicos. Eles também são expressos nos vasos sanguíneos e no trato gastrointestinal. As funções prováveis no SNC incluem a termorregulação e a regulação endócrina, bem como se suspeita de seu envolvimento no humor, na função cognitiva e no sono. Antagonistas seletivos estão sendo desenvolvidos para uso clínico, com várias indicações potenciais.

ASPECTOS FUNCIONAIS

A localização precisa dos neurônios 5-HT no tronco cerebral permitiu que sua atividade elétrica fosse estudada em detalhes e fosse correlacionada com efeitos comportamentais e outros efeitos produzidos pelos fármacos que, como se acredita, afetem a transmissão mediada pela 5-HT. As células 5-HT mostram padrão de descarga lento, altamente regular e não usual, e são fortemente inibidas pelos agonistas do receptor 5-HT₁, sugerindo mecanismo local de retroalimentação inibitória.

Nos vertebrados, certas funções fisiológicas e comportamentais relacionam-se particularmente com as vias 5-HT (Barnes & Sharp, 1999), especificamente:

- alucinações e alterações comportamentais
- sono, despertar e humor
- comportamento alimentar
- controle da transmissão sensitiva (especialmente as vias da dor; Cap. 41).

Efeitos alucinatórios

Muitos fármacos alucinógenos (p. ex., LSD; Cap. 47) são agonistas nos receptores 5-HT_{2A}. Sugere-se que a perda da inibição cortical seja subjacente ao efeito alucinógeno, bem como a certos efeitos comportamentais nos animais de experimentação, como o “agitar do cachorro molhado” que ocorre nos ratos quando se administra o 5-hidroxitriptofano, precursor da 5-HT. Muitos fármacos antipsicóticos (Cap. 45) são antagonistas dos receptores 5-HT_{2A}, além de bloqueadores dos receptores D₂ da dopamina. As propriedades psicoestimulantes do MDMA (*ecstasy*; Cap. 47) são causadas principalmente pela sua capacidade de liberar 5-HT. O MDMA é capturado pelo transportador de serotonina, fazendo com que ocorra o deslocamento de 5-HT das vesículas de armazenamento — mecanismo análogo à ação da anfetamina sobre os terminais nervosos noradrenérgicos (Cap. 14).

Sono, despertar e humor

As lesões dos núcleos da rafe ou a depleção de 5-HT pela administração de PCPA abolem o sono nos animais experimentais, enquanto a microinjeção de 5-HT em pontos específicos no tronco cerebral provoca sono. Os antagonistas dos receptores 5-HT₇ inibem o “movimento ocular rápido” (REM, do inglês, *rapid-eye-movement*) do sono e aumentam a latência do início do sono REM. As tentativas de curar a insônia nos seres humanos, administrando-se precursores da 5-HT (triptofano ou 5-hidroxitriptofano), foram, entretanto, malsucedidas. Há evidências fortes de que a 5-HT, bem como a norepinefrina, possam estar envolvidas no controle do humor (Cap. 46), e o uso de triptofano para reforçar a síntese de 5-HT foi tentado na depressão, com resultados variados.

Alimentação e apetite

Nos animais experimentais, os agonistas da 5-HT_{1A}, como a 8-hidroxi-2-(di-n-propilamina) tetralina (8-OH-DPAT), causam hiperfagia, levando à obesidade. Os antagonistas que atuam nos receptores 5-HT₂, incluindo vários fármacos antipsicóticos usados clinicamente, também aumentam o apetite e causam ganho ponderal. Por outro lado, os fármacos antidepressivos que inibem a captura da 5-HT (Cap. 46) causam perda do apetite.

Transmissão sensorial

Depois de lesões dos núcleos da rafe ou da administração de PCPA, os animais mostram respostas exageradas a muitas formas de estímulos sensitivos. Eles se assustam muito mais facilmente e, também, rapidamente desenvolvem respostas de afastamento a estímulos que normalmente não os incomodariam. Parece que a capacidade normal de desconsiderar formas irrelevantes de estímulos sensitivos exige vias 5-HT intactas. O “reforço sensitivo” produzido pelos fármacos alucinógenos pode ser parcialmente causado pela perda dessa função de guarda do portão da 5-HT. A 5-HT também exerce efeito inibitório na transmissão na via da dor, tanto na medula quanto no cérebro, e há efeito sinérgico entre a 5-HT e analgésicos, como a **morfina** (Cap. 41). Assim, a depleção da 5-HT pelo PCPA, ou as lesões seletivas dos neurônios descendentes contendo 5-HT que se dirigem para o corno dorsal, antagonizam o efeito analgésico da morfina, enquanto os inibidores da captação de 5-HT têm o efeito oposto.

Outros possíveis papéis

Outros papéis possíveis para a 5-HT incluem as várias funções autonômicas e endócrinas, como a regulação da temperatura corporal, da pressão sanguínea e da função sexual. Mais informações podem ser encontradas em Azmitia & Whitaker-Azmitia (1995) e Iversen *et al.* (2009).

FÁRMACOS USADOS CLINICAMENTE

Várias classes de fármacos usados clinicamente influenciam a transmissão mediada pela 5-HT. Elas incluem:

- os inibidores da captação da 5-HT, como a **fluoxetina**, usados como antidepressivos (Cap. 46) e agentes ansiolíticos (Cap. 43)
- os agonistas do receptor 5-HT_{1D}, como a **sumatriptana**, são usados para tratar a enxaqueca (Cap. 15)
- a **buspirona**, agonista do receptor 5-HT_{1A}, é usada no tratamento da ansiedade (Cap. 43)
- os antagonistas do receptor 5-HT₃, como a **ondansetrona**, são usados como agentes antieméticos (Cap. 29)
- os fármacos antipsicóticos (p. ex., **clozapina**, Cap. 45), que devem sua eficácia, parcialmente, à ação nos receptores 5-HT.

ACETILCOLINA

Há numerosos neurônios colinérgicos no SNC, e os processos básicos pelos quais a ACh é sintetizada, armazenada e liberada são os mesmos da periferia (Cap. 13). Vários marcadores bioquímicos foram utilizados para localizar os neurônios colinérgicos no cérebro, sendo os mais úteis a acetilcolintransferase, a enzima responsável pela síntese de ACh, e os transportadores que capturam a colina e a acetilam em ACh, que podem ser marcados por imunofluorescência. Os estudos bioquímicos dos precursores da ACh e dos metabólitos geralmente são mais difíceis que os estudos correspondentes com as outras aminas transmissoras, porque as substâncias relevantes colina e acetato estão envolvidas em muitos outros processos além do metabolismo da ACh.

VIAS COLINÉRGICAS NO SNC

A acetilcolina está amplamente distribuída no cérebro, ocorrendo em todas as partes do prosencéfalo (incluindo o córtex), mesencéfalo e tronco cerebral, embora sua ocorrência seja menor no cerebelo. Os neurônios colinérgicos no prosencéfalo e no tronco cerebral enviam projeções difusas para muitas partes do cérebro (Fig. 38.7). Os neurônios colinérgicos no prosencéfalo localizam-se numa área discreta, formando os núcleos magnocelulares do prosencéfalo (assim chamados porque os corpos celulares são conspicuamente grandes). A degeneração de um desses, o *núcleo basal de Meynert*, que se projeta principalmente para o córtex, está associada à doença de Alzheimer (Cap. 39). Outro grupo, o *núcleo septo-hipocampal*, fornece o principal impulso colinérgico para o hipocampo e está envolvido na memória. Além disso, há — em contraste com as vias das monoaminas — muitos interneurônios colinérgicos, particularmente no corpo estriado, sendo esses importantes em relação à doença de Parkinson e à coreia de Huntington (Cap. 39).

RECEPTORES DA ACETILCOLINA

A acetilcolina age nos receptores muscarínicos (acoplados à proteína G) e nicotínicos (ionotrópicos) no SNC (Cap. 13).

Os receptores muscarínicos da ACh (mAChRs) no cérebro são predominantemente da classe M₁ acoplados à G_q (i. e., subtipos M₁, M₃ e M₅; Cap. 13). A ativação desses receptores pode resultar na excitação através do bloqueio dos canais de K⁺ do tipo M (KCNQ/Kv7) (Delmas & Brown, 2005). Por outro lado, os receptores M₂ e M₄ acoplados à G_i/G_o são inibitórios através da ativação dos canais de K⁺ internamente retificadores e da inibição dos canais de Ca²⁺ sensíveis à voltagem. Os mAChRs nos terminais colinérgicos funcionam para inibir a liberação de ACh, e os antagonistas muscarínicos, por bloqueio dessa inibição, aumentam acentuadamente a liberação de ACh. Muitos dos efeitos comporta-

5-Hidroxitriptamina no SNC



- Os processos de síntese, armazenamento, liberação, recaptura e degradação da 5-hidroxitriptamina (5-HT) no cérebro são muito similares aos eventos na periferia (Cap. 15).
- A disponibilidade do triptofano é o principal fator na regulação da síntese.
- A eliminação urinária do ácido 5-hidroindolacético fornece medida da formação de 5-HT.
- Os neurônios 5-HT estão concentrados nos núcleos da rafe mediana, na ponte e no bulbo, projetando-se, difusamente, para o córtex, sistema límbico, hipotálamo e medula espinal, similarmente às projeções noradrenérgicas.
- As funções associadas às vias 5-HT incluem:
 - várias respostas comportamentais (p. ex., comportamento alucinatório, "agitar do cachorro molhado")
 - comportamento alimentar
 - controle do humor e das emoções
 - controle do sono/despertar
 - controle das vias sensitivas, incluindo nocicepção
 - controle da temperatura corporal
 - vômitos.
- A 5-HT pode exercer efeitos inibidores ou excitatórios nos neurônios individuais, agindo pré ou pós-sinápticamente.
- Os principais subtipos de receptores (Tabela 15.1) no SNC são 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} e 5-HT₃. Associações das funções comportamentais e fisiológicas com esses receptores foram parcialmente identificadas. Outros tipos de receptores (5-HT₄₋₇) também ocorrem no sistema nervoso central, porém, pouco se sabe sobre suas funções.
- Os fármacos que atuam seletivamente nos receptores ou nos transportadores 5-HT incluem:
 - buspirona, agonista do receptor 5-HT_{1A}, é usada no tratamento da ansiedade (Cap. 43).
 - "triptanos" (p. ex., **sumatriptana**), agonistas 5-HT_{1D} usados para tratar a enxaqueca (Cap. 15)
 - antagonistas 5-HT₂ (p. ex., **pizotifeno**) usados para profilaxia da enxaqueca (Cap. 15)
 - inibidores seletivos da captura de serotonina (p. ex., **fluoxetina**) usados no tratamento da depressão (Cap. 46)
 - **ondansetrona**, antagonista 5-HT₃, usada para tratar a êmese induzida pela quimioterapia (Caps. 15 e 29).
 - o **MDMA** (*ecstasy*), um substrato para o transportador de 5-HT. Ele desloca a 5-HT dos terminais nervosos para os receptores de 5-HT para produzir seus efeitos de variação do humor (Cap. 47).

mentais associados às vias colinérgicas parecem ser produzidos pela ACh, agindo nos mAChRs.

Os receptores nicotínicos da ACh (nAChRs) são canais de cátions acionados por ligantes, permeáveis aos íons Na⁺, K⁺ e Ca²⁺ (Cap. 13). São pentâmeros e podem formar combinações homoméricas ou heteroméricas de subunidades α ($\alpha 2-7$) e β ($\beta 2-4$) (Cap. 3; Gotti *et al.*, 2008), e estão distribuídos amplamente pelo cérebro (Tabela 38.2). O subtipo heteromérico $\alpha 4\beta 2$ e homomérico $\alpha 7$ são os mais bem caracterizados. A falta de ligantes específicos para os subtipos e o fato de alguns neurônios expressarem múltiplos subtipos fazem

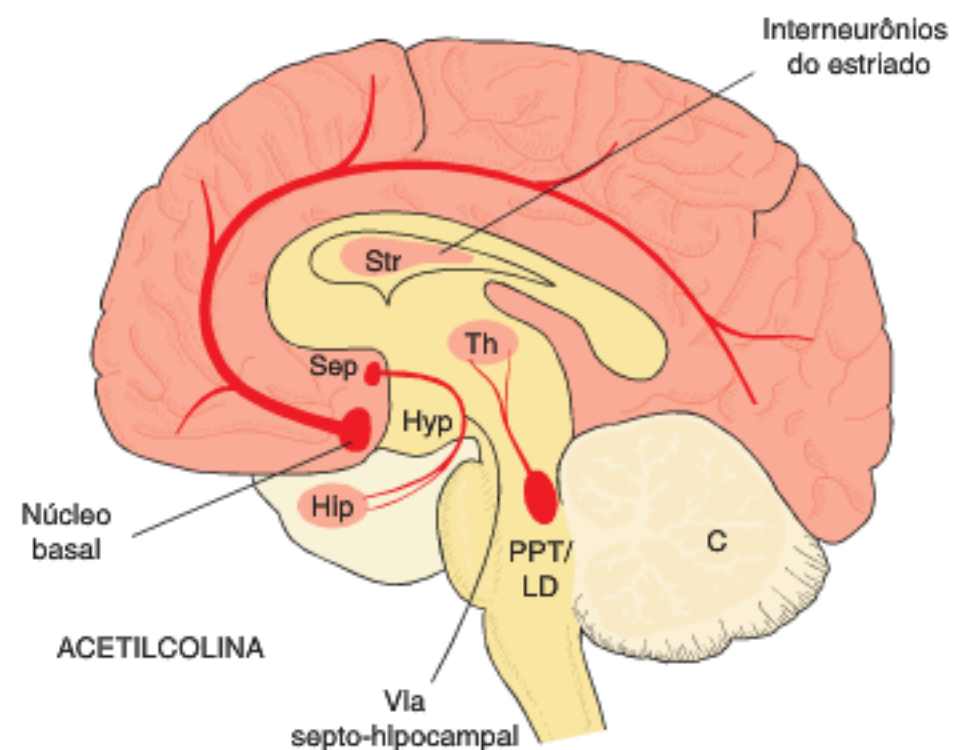


Fig. 38.7 Diagrama simplificado das vias da acetilcolina no cérebro, desenhado como na Figura 38.1. PPT/LD, pedunculopontina e núcleos tegmentares laterodorsais; outras abreviações como na Figura 38.1.

com que o esclarecimento das funções de cada subtipo de receptor seja extremamente difícil. A nicotina (Cap. 48) exerce seus efeitos centrais através da ação agonistas nos nAChRs.

Na sua maior parte, os nAChRs estão localizados pré-sinápticamente e agem para facilitar a liberação de outros transmissores, tais como o glutamato, a dopamina e o GABA.² Em algumas poucas situações, eles atuam pós-sinápticamente para mediar transmissão excitatória rápida, como na periferia.

Muitos dos fármacos que bloqueiam os nAChRs (p. ex., **tubocurarina**; Cap. 13) não atravessam a barreira hematoencefálica, e, mesmo os que o fazem (p. ex., **mecamilamina**), produzem apenas efeitos discretos no SNC. Várias cepas de ratos sem nAChR foram produzidas e estudadas. A destruição de vários subtipos de nAChR específicos do SNC geralmente provoca muito pouco efeito, embora alguma dificuldade cognitiva possa ser detectada. Mutações nos nAChRs podem ser a causa de algumas formas de epilepsia, e as alterações na expressão dos nAChRs podem ocorrer em alterações como esquizofrenia, transtorno do déficit de atenção com hiperatividade, depressão e ansiedade, assim como a posterior neurodegeneração nas doenças de Alzheimer e Parkinson.

ASPECTOS FUNCIONAIS

Os papéis funcionais das vias colinérgicas foram deduzidos, principalmente, dos estudos das ações de fármacos que simulam, acentuam ou bloqueiam as ações da ACh e dos estudos em animais transgênicos, nos quais AChRs específicas foram destruídas ou sofreram mutações (Cordero-Erausquin *et al.*, 2000; Hogg *et al.*, 2003).

As principais funções atribuídas às vias colinérgicas estão relacionadas com o despertar, o aprendizado e a memória, e o controle motor. Acredita-se que a projeção colinérgica da parte ventral do prosencéfalo para o córtex medie o despertar, enquanto a via septo-hipocampal esteja envolvida no

²Ver Khakh & Henderson, 2000, para uma descrição sobre como os canais ativados por ligantes seletivos para cátions pré-sinápticos podem, sob diferentes circunstâncias, facilitar ou aumentar a liberação do neurotransmissor.

Tabela 38.2 Presença dos receptores nicotínicos de diferentes composições de subunidades em regiões selecionadas do sistema nervoso central

Região do cérebro	Receptores nicotínicos					
	$\alpha 7$	$\alpha 3\beta 2$	$\alpha 3\beta 4$	$\alpha 4\beta 2$	$\alpha 4\alpha 5\beta$	$\alpha 6\beta 2\beta 3$ $\alpha 6\alpha 4\beta 2\beta 3$
Córtex	+			+	+	
Hipocampo	+		+	+	+	
Estriado				+	+	+
Amígdala	+			+		
Tálamo				+		
Hipotálamo	+			+		
Substância negra	+		+	+	+	+
Cerebelo	+	+	+	+		
Medula espinal	+	+		+		

Os nAChRs que compreendem $\alpha 2\beta 2$ e $\alpha 3\beta 3\beta 4$ são encontrados em outras áreas do cérebro. Dados retirados de Gotti *et al.*, 2006.

aprendizado e na memória de curto prazo (Hasselmo, 2006). Os interneurônios colinérgicos no estriado estão envolvidos no controle motor (Cap. 39).

Os agonistas muscarínicos sintéticos mostraram restauração parcial das deficiências de aprendizado e de memória induzidas nos animais experimentais, por lesões nas vias colinérgicas septo-hipocampusais. A **hioscina**, antagonista muscarínico, prejudica a memória nos humanos e provoca amnésia, quando usada como medicação pré-anestésica. Os camundongos sem os receptores muscarínicos M_1 , entretanto, mostram apenas discreto comprometimento do aprendizado e da memória (Wess, 2004).

A nicotina aumenta o nível de alerta e também reforça o aprendizado e a memória, assim como o fazem vários agonistas sintéticos nos receptores nicotínicos neuronais. Inversamente, os antagonistas ativos dos receptores nicotínicos, tais como a **mecamilamina**, podem causar comprometimento detectável, embora leve, do aprendizado e da memória. Os camundongos transgênicos com alteração dos receptores nicotínicos cerebrais apresentam apenas discreto comprometimento no aprendizado das tarefas espaciais.

Concluindo, tanto os receptores nicotínicos quanto os receptores muscarínicos desempenham papel no aprendizado e na memória, enquanto os receptores nicotínicos também medeiam o alerta comportamental. Os camundongos sem esses receptores são surpreendentemente pouco afetados, sugerindo que mecanismos alternativos possam ser capazes de compensar a perda da sinalização dos receptores de ACh.

A importância dos neurônios colinérgicos nas doenças neurodegenerativas, tais como a demência e a doença de Parkinson, é discutida no Capítulo 39. O papel dos nAChRs na modulação da transmissão da dor no SNC está descrito no Capítulo 41.

PURINAS

Tanto a adenosina quanto o ATP agem como transmissores e/ou moduladores no SNC (para revisão, ver Fredholm *et al.*, 2005; Khakh & North, 2006), como o são na periferia (Cap. 16). O mapeamento das vias é difícil, porque os neurônios purinérgicos não são facilmente identificados histoquimicamente, porém é provável que a adenosina sirva como neuromodulador muito generalizado, enquanto o ATP tem

Acetilcolina no SNC



- A síntese, o armazenamento e a liberação da acetilcolina (ACh) no sistema nervoso central (SNC) são, essencialmente, os mesmos da periferia (Cap. 13).
- A ACh está amplamente distribuída no SNC, e as vias importantes são:
 - núcleos prosencefálicos basais (magnocefalares), que enviam uma projeção difusa para a maioria das estruturas do prosencéfalo, incluindo o córtex
 - projeção septo-hipocampal
 - interneurônios curtos no estriado e no *nucleus accumbens*.
- Certas doenças neurodegenerativas, especialmente a demência e a doença de Parkinson (Cap. 39), estão associadas a anomalias nas vias colinérgicas.
- Tanto os receptores nicotínicos quanto os muscarínicos da ACh (predominantemente M_1), ocorrem no SNC. Os primeiros medeiam os efeitos centrais da nicotina. Os receptores nicotínicos estão localizados, principalmente, pré-sinápticamente; há poucos exemplos de transmissão mediada pelos receptores nicotínicos pós-sinápticos.
- Os receptores muscarínicos parecem mediar os principais efeitos comportamentais associados à ACh, especificamente os efeitos sobre o alerta e o aprendizado, e sobre a memória de curto prazo.
- Os antagonistas muscarínicos (p. ex., **hioscina**) causam amnésia.

funções sinápticas mais específicas, como transmissor rápido e como modulador local.

A adenosina é produzida intracelularmente a partir do ATP. Ela não é colocada em vesículas, e sim liberada, principalmente, por transporte mediado por carregador. Como a concentração intracelular de ATP (vários mmol/l) excede, em muito, a da adenosina, a conversão de pequena proporção do ATP resulta em grande aumento na adenosina. O ATP é posto em vesículas e liberado por exocitose, como um transmissor convencional, mas também pode extravasar das células em grandes quantidades sob condições de lesão tecidual. Em concentrações elevadas, o ATP pode agir como

uma excitotoxina (como o glutamato, Cap. 39) e causar lesão neuronal adicional. Ele também é rapidamente convertido em adenosina, que exerce efeito protetor. Essas características especiais do metabolismo da adenosina sugerem que ela serve, principalmente, como mecanismo de segurança, protegendo os neurônios de lesão, quando sua viabilidade estiver ameaçada, por exemplo, por isquemia ou por atividade convulsiva.

A adenosina produz seus efeitos por intermédio de receptores acoplados à proteína G (Cap. 16). Para o ATP existem duas formas de receptores — P2X e P2Y (Cap. 16). Os receptores P2X são canais triméricos ligantes de cálcio que podem ser homoméricos ou heteroméricos na composição, enquanto os receptores P2Y são acoplados à proteína G.

Há quatro tipos de receptores de adenosina — A_1 , A_{2A} , A_{2B} e A_3 — distribuídos pelo SNC. O efeito geral da adenosina, ou dos vários agonistas do receptor da adenosina, é inibidor, levando a estados como sonolência, descoordenação motora, analgesia e atividade anticonvulsivante. As xantinas, como a **cafeína** (Cap. 47), que são antagonistas dos receptores A_2 , produzem despertar e alerta.

Embora existam poucas dúvidas de que a sinalização purinérgica desempenhe o principal papel no funcionamento do SNC, nosso conhecimento sobre isso ainda é muito limitado. Existe otimismo no sentido que os ligantes dos receptores purinérgicos — tanto agonistas quanto antagonistas — irão se provar úteis em várias alterações do SNC (Burnstock, 2008).

HISTAMINA

▼ A histamina está presente no cérebro em quantidades menores que em outros tecidos, como a pele e o pulmão, porém, indubitavelmente, desempenha papel de neurotransmissor (Brown *et al.*, 2001). Os corpos celulares dos neurônios histamínicos, que também sintetizam e liberam uma variedade de outros transmissores, estão restritos a uma pequena parte do hipotálamo, e seus axônios dirigem-se para todas as partes do cérebro. De forma não usual, não está presente um mecanismo de captação para histamina, sendo sua ação terminada, então, por metilação enzimática.

A histamina age em pelo menos três tipos de receptores (H_{1-3} ; Cap. 17) no cérebro (a evidência para receptores H_4 no cérebro ainda não está clara). Eles ocorrem na maioria das regiões cerebrais e todos são receptores acoplados à proteína G — os receptores H_1 para G_q , H_2 para G_s e os receptores H_3 para G_i/G_o . Os receptores H_3 são autorreceptores inibidores nos neurônios liberadores de histamina.

Assim como as outras monoaminas transmissoras, a histamina está envolvida em muitas e diferentes funções do SNC. A liberação de histamina segue padrão circadiano distinto, sendo os neurônios ativos durante o dia e silentes à noite. Os receptores H_1 no córtex e no sistema ativador reticular contribuem para o despertar e para o alerta, e os antagonistas do receptor H_1 produzem sedação (Cap. 43). Outras funções atribuídas à histamina incluem o controle da ingestão de alimento e de água e a termorregulação, porém estas estão menos bem caracterizadas. Os anti-histamínicos são amplamente usados para controlar náuseas e vômitos, por exemplo, no enjoo de movimento e nos distúrbios da orelha média, como também para induzir o sono.

OUTROS MEDIADORES DO SNC

Agora vamos nos deslocar do território neurofarmacológico familiar das monoaminas “clássicas” para outras fronteiras, margeando o Velho Oeste. Os fármacos úteis ainda são poucos e estão longe dessa área, e se sua principal preocupação for a farmacologia aplicada, você poderá pular com segurança para a próxima parte e esperar alguns anos para que a lei e a ordem sejam estabelecidas.

MELATONINA

▼ A melatonina (*N*-acetil-5-metoxitriptamina) (revisada por Dubocovich *et al.*, 2003) é sintetizada, exclusivamente, na pineal, uma glândula endócrina que desempenha papel no estabelecimento dos ritmos circadianos. A glândula contém duas enzimas, não encontradas em outros lugares, que convertem a 5-HT por acetilação e por *O*-metilação em melatonina, seu produto hormonal.

Existem dois receptores de melatonina bem definidos (MT_1 e MT_2), que são receptores acoplados à proteína G — ambos se ligando à G_i/G_o — encontrados principalmente no cérebro e na retina, mas também em tecidos periféricos (Jockers *et al.*, 2008). Foi sugerido que outro tipo (denominado MT_3) seja a enzima quinona redutase 2 (QR2). A função da interação entre a melatonina e a QR2 não é clara.

A secreção de melatonina (em todos os animais, sejam de hábitos diurnos ou noturnos) é elevada à noite e baixa durante o dia. Esse ritmo é controlado por impulsos da retina, através de um trato retino-hipotalâmico noradrenérgico que termina no núcleo supraquiasmático (SNC) no hipotálamo, estrutura frequentemente denominada “relógio biológico”, que gera o ritmo circadiano. A ativação dos receptores MT_1 inibe o disparo neuronal no SNC e a secreção de prolactina pela adeno-hipófise. A ativação dos receptores MT_2 altera o ritmo circadiano gerado dentro do SNC.

Oferecida por via oral, a melatonina é bem absorvida, porém rapidamente metabolizada, sendo sua meia-vida plasmática de apenas alguns minutos. Ela foi promovida como uma maneira de controlar o *jet lag* ou de melhorar o desempenho dos trabalhadores do turno noturno, baseando-se na sua capacidade de reajustar o relógio circadiano. Dose única parece ter o efeito de resincronizar o ciclo secretor fisiológico, embora não esteja esclarecido como isto ocorre. O **ramelteon**, um agonista dos receptores MT_1 e MT_2 , é utilizado para o tratamento de insônia (Cap. 43), e a **agomelatina**, que apresenta ações agonistas sobre os receptores MT_1 e MT_2 , assim como ações antagonistas sobre os receptores 5-HT_{2C}, é um novo fármaco antidepressivo (Cap. 46).

ÓXIDO NÍTRICO

O óxido nítrico (NO), como mediador periférico, é discutido no Capítulo 20. Sua significância como importante mediador químico no sistema nervoso demandou reajuste considerável de nossa visão sobre neurotransmissão e sobre neuromodulação (para revisão, ver Garthwaite, 2008). Os principais critérios para as substâncias transmissoras — especificamente que os neurônios devem possuir maquinário para a síntese e para o armazenamento da substância, que ela deve ser liberada dos neurônios por exocitose, que ela deve interagir com receptores de membrana específicos e que deve haver mecanismos para sua inativação — não se aplicam ao NO. Além do mais, ele é um gás inorgânico, nem de perto parecido com as moléculas com que estamos acostumados a lidar. A função mediadora do NO está agora bem estabelecida (Zhou & Zhu, 2009). O NO difunde-se rapidamente pelas membranas celulares e sua ação não é especificamente localizada. Sua meia-vida depende grandemente do ambiente químico, variando de segundos, no sangue, até minutos, nos tecidos normais. A taxa de inativação do NO (Cap. 20, reação 20.1) aumenta desproporcionalmente com a concentração de NO; assim, níveis baixos de NO são relativamente estáveis. A presença de superóxido, com o qual o NO reage (ver adiante), encurta consideravelmente sua meia-vida.

O óxido nítrico no sistema nervoso é produzido, principalmente, pela forma neuronal constitutiva da *óxido nítrico sintase* (nNOS; Cap. 20), que pode ser detectada histoquimicamente ou por marcação imune. Essa enzima está presente em aproximadamente 2% dos neurônios, tanto interneurônios curtos quanto neurônios dos tratos longos, em quase todas as áreas cerebrais, com concentrações particulares no cerebelo e no hipocampo. Ela ocorre nos corpos celulares e nos dendritos, bem como nos terminais axônicos, sugerindo

que o NO pode ser produzido pré e pós-sinápticamente. A nNOS é dependente de calmodulina e é ativada por aumento do Ca^{2+} intracelular, o que pode ocorrer por muitos mecanismos, incluindo a condução do potencial de ação e a ação do neurotransmissor, especialmente pela ativação do glutamato dos receptores de NMDA permeáveis a Ca^{2+} . O NO não é armazenado, mas liberado assim que produzido. Muitos estudos mostraram que a produção de NO é aumentada pela ativação das vias sinápticas, ou por outros eventos, como a isquemia cerebral (Cap. 39).

O óxido nítrico exerce ações pré e pós-sinápticas sobre os neurônios, assim como atua sobre as células da glia (Garthwaite, 2008). Produz seus efeitos de duas maneiras principais:

1. Pela ativação da guanilil ciclase solúvel, levando à produção de GMPc, que ativa várias cascatas de fosforilação (Cap. 3). Esse mecanismo de controle "fisiológico" opera em baixas concentrações de NO, de cerca de $0,1 \mu\text{mol/l}$.
2. Reagindo com o radical livre superóxido para gerar o peroxinitrito, ânion altamente tóxico, que age pela oxidação de várias proteínas intracelulares. Isso exige concentrações de $1-10 \mu\text{mol/l}$, que são atingidas na isquemia cerebral.

Há boa evidência de que o NO desempenha papel na plasticidade sináptica (Cap. 37), pois a potencialização e a depressão de longo prazo são reduzidas ou evitadas pelos inibidores da nNOS, e estão ausentes nos camundongos transgênicos nos quais o gene *nNOS* foi adulterado.

Com base no mesmo tipo de evidência, acredita-se que o NO também desempenhe papel importante nos mecanismos pelos quais a isquemia causa morte neuronal (Cap. 39). Há também evidência de que ele possa estar envolvido em outros processos, incluindo a neurodegeneração na doença de Parkinson, na demência senil e na esclerose lateral amiotrófica.

▼ O **monóxido de carbono (CO)** é mais bem conhecido como gás venenoso presente na combustão dos veículos, que se liga fortemente à hemoglobina, causando anoxia tecidual. Entretanto, ele também é formado endogenamente e tem muitas características em comum com o NO (Barañano *et al.*, 2001). Os

neurônios e outras células contêm uma enzima geradora de CO, a hemoxigenase, e o CO, assim como o NO, ativa a guanilil ciclase.

O papel do CO como mediador no SNC não está bem estabelecido, porém há algumas evidências de que ele desempenhe algum papel nos mecanismos de memória no hipocampo (Cutajar & Edwards, 2007).

MEDIADORES LIPÍDICOS

▼ Sabe-se que a formação do ácido araquidônico e sua conversão em eicosanoides (principalmente prostaglandinas, leucotrienos e ácidos hidroxieicosatetraenoicos [HETEs]; Cap. 17) e em canabinoide, anandamida e 2-araquidonoilglicerol (Cap. 18) ocorrem no SNC (para revisões, ver Piomelli, 1995; Pertwee, 2008).

A clivagem dos fosfolipídeos, levando à produção do ácido araquidônico, ocorre nos neurônios em resposta à ativação do receptor por muitos e diferentes mediadores, incluindo os neurotransmissores. O ácido araquidônico assim formado pode agir diretamente como mensageiro intracelular, controlando tanto os canais iônicos quanto várias partes da cascata das proteínas quinases (Cap. 3), produzindo tanto efeitos rápidos como efeitos retardados na função neuronal. Tanto o próprio ácido araquidônico quanto seus produtos escapam prontamente da célula de origem e podem afetar estruturas vizinhas, incluindo os terminais pré-sinápticos (sinalização retrógrada) e as células adjacentes (sinalização parácrina), que agem nos receptores ou que agem diretamente como mensageiros intracelulares. A Figura 38.8 mostra visão esquemática de diferentes papéis que esses agentes podem ter na sinapse.

O ácido araquidônico pode ser metabolizado em eicosanoides, alguns dos quais (principalmente os HETEs) também podem agir como mensageiros intracelulares, atuando na mesma célula. Os eicosanoides podem, também, exercer efeito autócrino por intermédio de receptores de membrana expressos pela célula (Cap. 17). Os eicosanoides desempenham papéis importantes na função neural, como dor, regulação da temperatura, indução de sono, plasticidade sináptica e aprendizado. Atualmente, é aceito que os endocanabinoides atuam como mensageiros sinápticos retrógrados. São sintetizados e secretados em resposta ao aumento do Ca^{2+} intracelular e ativam os receptores CB_1 pré-sinápticos, resultando na inibição da liberação de neurotransmissores, como o glutamato e o GABA (Vaughan & Christie, 2005). Os receptores CB_1 encontram-se

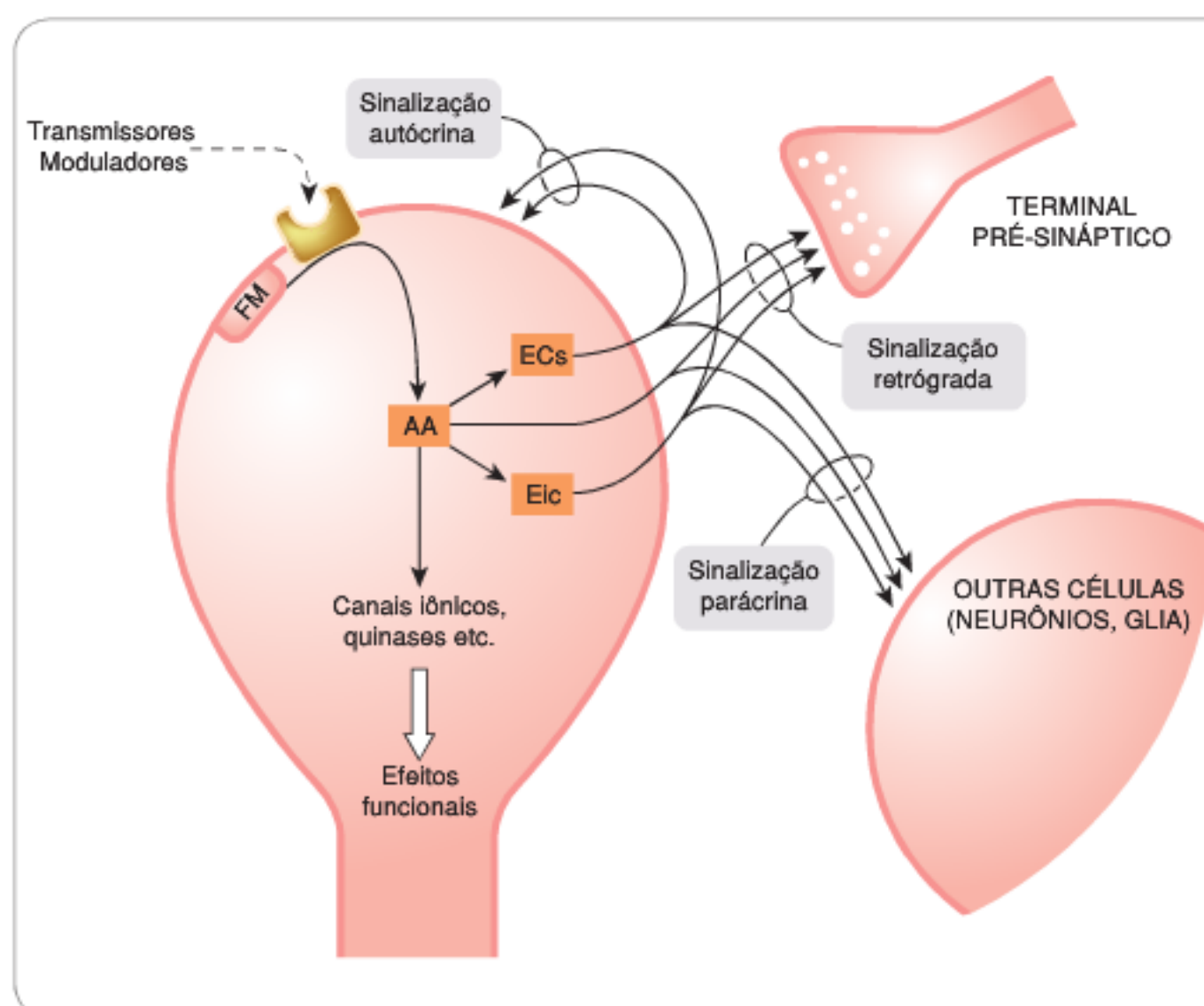


Fig. 38.8 Modos postulados de sinalização pelos mediadores lipídicos.

O ácido araquidônico (AA) é formado por clivagem mediada por receptor dos fosfolipídeos da membrana. Ele pode agir diretamente como mensageiro intracelular nos canais iônicos ou nos componentes de diferentes cascatas de quinases, produzindo vários efeitos de longo e de curto prazo. Ele também pode ser convertido nos eicosanoides (prostaglandinas, leucotrienos ou ácidos hidroxieicosatetraenoicos [HETEs]) ou em endocanabinoides (ECs), na anandamida e 2-araquidonoilglicerol. Os HETEs também podem agir diretamente como mensageiros intracelulares. Todos esses mediadores difundem-se para fora da célula e exercem seus efeitos nos terminais pré-sinápticos e nas células vizinhas, agindo tanto nos receptores extracelulares como nos intracelulares. Há exemplos da maioria desses modos de sinalização, porém apenas informações limitadas sobre seu significado funcional no sistema nervoso. Eic, eicosanoides; FM, fosfolipídeo da membrana.

amplamente distribuídos pelo cérebro e na medula espinal, enquanto a expressão dos receptores CB₂ é muito menor. Os agonistas de CB₁ apresentam potencial terapêutico para tratamento de vômito, dor (os agonistas dos receptores CB₂ podem também ser eficazes em alguns estados de dor), espasmos musculares que ocorrem em condições como esclerose múltipla e ansiedade, assim como em outras alterações cerebrais, incluindo a doença de Alzheimer e discinesias tardias (Pertwee, 2008). O antagonista do receptor CB₁, **rimonabanto**, foi introduzido como agente antiobesidade, porém posteriormente teve de ser retirado devido aos efeitos negativos sobre o humor (Cap. 18). Uma surpresa nesse campo foi a descoberta que a anandamida, que além de ser um agonista dos receptores canabinoides, também ativa os canais TRPV1 (Cap. 41) que estão envolvidos na resposta dos terminais nervosos periféricos aos estímulos dolorosos.

UMA MENSAGEM FINAL

Nos últimos dois capítulos, tomamos um caminho longo e tortuoso através do cérebro e de sua química, com duas questões em mente: quais mediadores e quais receptores

desempenham papel-chave nas funções cerebrais? Como a informação se relaciona com fármacos existentes e futuros que visem corrigir disfunções? Por meio de um grande exército de pesquisadores, empregando um arsenal de poderosas novas técnicas, as respostas a essas questões estão sendo lentamente alcançadas. A disposição dos alvos potenciais no SNC — compreendendo múltiplos subtipos de receptores, muitos com a complexidade adicional das montagens heteroméricas, das variantes divididas etc., em conjunto com os mecanismos reguladores que controlam sua expressão e sua localização — continua a crescer em complexidade. A especulação sobre o melhor alvo a apontar para melhorar o efeito de alguma disfunção cerebral em particular, tal como o acidente vascular cerebral ou a esquizofrenia, tornou-se menos focalizada, ainda que mais bem informada que há duas décadas. Nos capítulos que se seguem nesta seção, descobriremos que a maioria dos sucessos terapêuticos veio de descobertas ocasionais, que foram seguidas empiricamente; poucas seguiram a rota lógica baseada em algum mecanismo para o sucesso. A visão otimista é que isso está mudando, e que as futuras descobertas terapêuticas dependerão menos de sorte e mais da lógica molecular. Porém, a revolução

Outros transmissores e moduladores

Purinas

- O ATP funciona como neurotransmissor, sendo armazenado em vesículas e liberado por exocitose. Ele age por intermédio de receptores P2X ionotrópicos, como um transmissor excitatório rápido em certas vias, e através dos receptores P2Y metabotrópicos, como um neuromodulador.
- O ATP citosólico está presente em concentração relativamente elevada e pode ser liberado diretamente se a viabilidade neuronal estiver comprometida (p. ex., no acidente vascular cerebral). A liberação excessiva pode ser neurotóxica.
- O ATP liberado é rapidamente convertido em ADP, AMP e adenosina.
- A adenosina não é armazenada em vesículas e sim, liberada por mecanismos transportadores ou gerada pelo ATP liberado, principalmente em condições patológicas.
- A adenosina exerce, principalmente, efeitos inibitórios, através dos receptores A₁ e A₂, resultando em efeitos sedativos, anticonvulsivantes e neuroprotetores, e agindo como um mecanismo de segurança.
- As metilxantinas (p. ex., **caféina**) são antagonistas dos receptores A₂ e aumentam o nível de alerta.

Histamina

- A histamina preenche os critérios para um neurotransmissor. Os neurônios histaminérgicos originam-se em uma pequena área do hipotálamo e apresentam distribuição generalizada.
- Os receptores H₁, H₂ e H₃ estão espalhados pelo cérebro.
- As funções da histamina não estão bem compreendidas, as principais pistas são que os neurônios histaminérgicos estão ativos durante as horas do despertar, e os antagonistas do receptor H₁ são fortemente sedativos.
- Os antagonistas do receptor H₁ são antieméticos.

Melatonina

- A melatonina é sintetizada da 5-hidroxitriptamina, principalmente na glândula pineal, da qual é liberada como um hormônio circulante.
- A secreção é controlada pela intensidade da luz, sendo baixa durante o dia e alta à noite. As fibras da retina correm para o

núcleo supraquiasmático ("relógio biológico"), que controla a glândula pineal através de sua inervação simpática.

- A melatonina age nos receptores M1 e M2 no cérebro. Administrada por via oral, ela causa sedação e também "reajusta" o relógio biológico, sendo usada com esse propósito para contrabalançar o *jet lag*.
- Agonistas para os receptores da melatonina induzem o sono e apresentam propriedades antidepressivas.

Óxido nítrico (Cap. 20)

- A óxido nítrico sintase neuronal (nNOS) está presente em muitos neurônios do sistema nervoso central e a produção de óxido nítrico (NO) é incrementada por mecanismos (p. ex., ação transmissora) que aumentam o Ca²⁺ intracelular.
- O NO afeta a função neuronal aumentando a formação de GMPc, produzindo tanto efeitos inibitórios, quanto excitatórios nos neurônios.
- Em grandes quantidades, o NO forma o peroxinitrito, que contribui para a neurotoxicidade.
- A inibição da nNOS reduz a potencialização de longo prazo e a depressão de longo prazo, provavelmente por causa das funções do NO como um mensageiro retrógrado. A inibição da nNOS também protege contra a lesão cerebral isquêmica nos modelos animais.
- O monóxido de carbono compartilha muitas propriedades com o NO e pode, também, ser um mediador neural.

Mediadores lipídicos

- O ácido araquidônico é produzido nos neurônios por hidrólise dos fosfolípidos mediada por receptor. Ele é convertido em vários eicosanóides e em endocanabinóides.
- O próprio ácido araquidônico, bem como seus produtos ativos, podem produzir efeitos rápidos e lentos pela regulação dos canais iônicos e pelas cascatas das proteínas quinases. Esses efeitos podem ocorrer na célula doadora ou nas células e terminais nervosos adjacentes.
- A anandamida e o 2-araquidonoilglicerol são ativadores endógenos dos receptores canabinóides CB₁ e CB₂ (Cap. 18) e também receptor TRPV1 (Cap. 41).



chega lentamente. Um dos problemas-chave, talvez, é que o cérebro coloca células, organelas e moléculas exatamente onde elas são necessárias, e usa as mesmas moléculas para realizar diferentes funções em diferentes localizações. Os cientistas descobridores de fármacos estão ficando exímios

em imaginar ligantes específicos para as moléculas (Cap. 60), porém nós não temos sistemas de liberação capazes de levá-los a regiões cerebrais anatomicamente macroscópicas, muito menos a células e a estruturas subcelulares específicas.

REFERÊNCIAS E LEITURA ADICIONAL

Referências gerais

Davis, K.L., Charney, D., Coyle, J.T., Nemeroff, C. (Eds.), 2002. Neuropsychopharmacology: the fifth generation of progress. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia. (*Um monstro de 2.000 páginas com artigos excelentes e consagrados sobre os aspectos básicos e clínicos*)

Iversen, L.L., Iversen, S.D., Bloom, F.E., Roth, R.H., 2009. Introduction to neuropsychopharmacology. Oxford University Press, New York. (*Livro claro e bem escrito que fornece informações mais detalhadas sobre muitos dos tópicos abordados neste capítulo*)

Nestler, E.J., Hyman, S.E., Malenka, R.C., 2008. Molecular neuropharmacology: a foundation for clinical neuroscience, second ed. McGraw-Hill, New York. (*Livro bom e moderno*)

Norepinefrina

Bylund, D.B., 2007. Receptors for norepinephrine and signal transduction pathways. In: Ordway, G.A., Schwartz, M.A., Frazer, A. (Eds.), Brain norepinephrine. Cambridge University Press, London.

Head, G.A., Mayorov, D.N., 2006. Imidazoline receptors, novel agents and therapeutic potential. Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem. 4, 17–32. (*Fornece uma atualização sobre os ardilosos receptores do imidazol*)

Dopamina

Björklund, A., Dunnett, S.B., 2007. Dopamine neuron systems in the brain: an update. Trends Neurosci. 30, 194–202. (*Breve revisão sobre a anatomia dos neurônios dopaminérgicos no sistema nervoso central*)

De Mei, C., Ramos, M., Iitaka, C., Borrelli, E., 2009. Getting specialized: presynaptic and postsynaptic dopamine D₂ receptors. Curr. Opin. Pharmacol. 9, 53–58.

Girault, J.-A., Greengard, P., 2004. The neurobiology of dopamine signalling. Arch. Neurol. 61, 641–644. (*Breve revisão*)

Missale, C., Nash, S.R., Robinson, S.W., et al., 1998. Dopamine receptors: from structure to function. Physiol. Rev. 78, 198–225. (*Artigo de revisão abrangente*)

Sibley, D.R., 1999. New insights into dopaminergic receptor function using antisense and genetically altered animals. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 39, 313–341.

Tarazi, F.I., Zhang, K., Baldessarini, R.J., 2004. Dopamine D₄ receptors: beyond schizophrenia. J. Recept. Signal Transduct. 24, 131–147. (*Rejeita a ligação entre o polimorfismo do receptor D₄ e a esquizofrenia, sugerindo uma possível conexão com o transtorno do déficit de atenção com hiperatividade, a impulsividade e a função cognitiva*)

Thapar, A., Langley, K., Owen, M.J., O'Donovan, M.C., 2007. Advances in genetic findings on attention deficit hyperactivity disorder. Psychol. Med. 37, 1681–1692.

5-Hidroxitriptamina

Azmitia, E.C., Whitaker-Azmitia, P.M., 1995. Anatomy, cell biology and plasticity of the serotonergic system. In: Bloom, F.E., Kupfer, D.J. (Eds.), Psychopharmacology: a fourth generation of progress. Raven Press, New York. (*Artigo de revisão geral*)

Barnes, N.M., Sharp, T., 1999. A review of central 5-HT receptors and their function. Neuropharmacology 38, 1083–1152. (*Compilação detalhada de dados relativos à distribuição, à farmacologia e à função dos receptores da 5-HT no SNC; uma fonte de informações útil, mas que não é especialmente instrutiva*)

Bockaert, J., Claeyssen, S., Becamel, C., et al., 2006. Neuronal 5-HT metabotropic receptors: fine-tuning of their structure, signaling, and roles in synaptic modulation. Cell Tissue Res. 326, 553–572.

Hedlund, P.B., Sutcliffe, J.G., 2004. Functional, molecular and pharmacological advances in 5-HT₇ receptor research. Trends Pharmacol. Sci. 25, 481–486. (*Revisa o atual entendimento do papel dos receptores 5-HT₇, incluindo dados provenientes de camundongos nocaute para esses receptores*)

Jensen, A.A., Davies, P.A., Bräuner-Osborne, H., Krzywkowski, K., 2008. 3B but which 3B? And that's just one of the questions: the heterogeneity of human 5-HT₃ receptors. Trends Pharmacol. Sci. 29, 437–444. (*Discute a potencial complexidade dos receptores 5-HT₃ agora que novas subunidades foram descobertas*)

Muller, C., Jacobs, B., 2009. Handbook of behavioral neurobiology of serotonin, vol. 18 (Handbook of behavioral neuroscience). Academic Press, Oxford. (*Cobertura extensa sobre o papel da 5-HT no cérebro*)

Peters, J.A., Hales, T.G., Lambert, J.J., 2005. Molecular determinants of single-channel conductance and ion selectivity in the Cys-loop family: insights from the 5-HT₃ receptor. Trends Pharmacol. Sci. 26, 587–594. (*Para aqueles que pensam que os canais iônicos acionados por ligantes são apenas simples poros abertos por neurotransmissores, essa revisão contém algumas surpresas!*)

Woolley, M.L., Marsden, C.A., Fone, K.C., 2004. 5-HT₆ receptors. Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord. 3, 59–79. (*Artigo de revisão geral que enfoca as várias aplicações clínicas possíveis dos agonistas e antagonistas dos receptores 5-HT₆*)

Acetilcolina

Cordero-Erausquin, M., Marubio, L.M., Klink, R., Changeux, J.-P., 2000. Nicotinic receptor function: new perspectives from knockout mice. Trends Pharmacol. Sci. 21, 211–217. (*Sucinto artigo de revisão*)

Delmas, P., Brown, D.A., 2005. Pathways modulating neural KCNQ/M (Kv7) potassium channels. Nat. Rev. Neurosci. 6, 850–862. (*Fornece informações sobre a importância funcional da “tendência M” e o potencial terapêutico dos fármacos para modificá-la*)

Gotti, C., Zoli, M., Clementi, F., 2008. Brain nicotinic acetylcholine receptors: native subtypes and their relevance. Trends Pharmacol. Sci. 27, 482–491.

Hasselmo, M.E., 2006. The role of acetylcholine in learning and memory. Curr. Opin. Neurobiol. 16, 710–715.

Hogg, R.C., Raggenbass, M., Bertrand, D., 2003. Nicotinic acetylcholine receptors: from structure to brain function. Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol. 147, 1–46. (*Revisão geral das propriedades moleculares e funcionais dos nAChRs do cérebro*)

Khakh, B.S., Henderson, G., 2000. Modulation of fast synaptic transmission by presynaptic ligand-gated cation channels. J. Auton. Nerv. Syst. 81, 110–121. (*Descreve como a ativação dos canais de cátion pré-sinápticos acionados por ligantes pode aumentar ou inibir a liberação do neurotransmissor*)

Wess, J., 2004. Muscarinic acetylcholine receptor knockout mice: novel phenotypes and clinical implications. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 44, 423–450. (*Descrição dos efeitos funcionais da deleção de várias isoformas de mAChR centrais e periféricas*)

Outros mensageiros

Barañano, D.E., Ferris, C.D., Snyder, S.H., 2001. Atypical neural messengers. Trends Neurosci. 24, 99–106. (*Revisão sucinta sobre alguns mediadores conhecidos, como o NO, e alguns supostos mediadores*)

Brown, R.E., Stevens, D.R., Haas, H.L., 2001. The physiology of brain histamine. Prog. Neurobiol. 63: 637–672. (*Excelente artigo de revisão*)

Burnstock, G., 2008. Purinergic signalling and disorders of the central nervous system. Nat. Rev. Drug Discov. 7, 575–590. (*Extensa discussão sobre o potencial terapêutico de fármacos que atuam nos receptores purinérgicos*)

Cutajar, M.C., Edwards, T.M., 2007. Evidence for the role of endogenous carbon monoxide in memory processing. J. Cogn. Neurosci. 19, 557–562.

Dubocovich, M.L., Rivera-Bermudez, M.A., Gerdin, M.J., Masana, M.I., 2003. Molecular pharmacology, regulation and function of mammalian melatonin receptors. Front. Biosci. 8, 1093–1108.

Fredholm, B.B., Chen, J.F., Masino, S.A., Vaugeois, J.M., 2005. Actions of adenosine at its receptors in the CNS: insights from knockouts and from drugs. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 45, 385–412.

- Garthwaite, J., 2008. Concepts of neural nitric oxide-mediated transmission. *Eur. J. Neurosci.* 27, 2783–2802.
- Jockers, R., Maurice, P., Boutin, J.A., Delagrèze, P., 2008. Melatonin receptors, heterodimerization, signal transduction and binding sites: what's new? *Br. J. Pharmacol.* 154, 1182–1195.
- Khakh, B.S., North, R.A., 2006. P2X receptors as cell-surface ATP sensors in health and disease. *Nature* 442, 527–532.
- Pertwee, R.G., 2008. Ligands that target cannabinoid receptors in the brain: from THC to anandamide and beyond. *Addic. Biol.* 13, 147–159.
- Piomelli, D., 1995. Arachidonic acid. In: Bloom, F.E., Kupfer, D.J. (Eds.), *Psychopharmacology: a fourth generation of progress*. Raven Press, New York. (*Excelente artigo de revisão*)
- Vaughan, C.W., Christie, M.J., 2005. Retrograde signalling by endocannabinoids. *Handb. Exp. Pharmacol.* 168, 367–383.
- Zhou, L., Zhu, D.-Y., 2009. Neuronal nitric oxide synthase: Structure, subcellular localization, regulation and clinical implications. *Nitric Oxide* 20, 223–230.

Doenças neurodegenerativas

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Como regra, os neurônios mortos no sistema nervoso central (SNC) adulto não são substituídos,¹ nem seus terminais podem regenerar-se quando seus axônios são interrompidos. Portanto, qualquer processo patológico que cause morte neuronal tem, geralmente, consequências irreversíveis. À primeira vista, este parece um território bem pouco promissor para a intervenção farmacológica, e, de fato, o tratamento farmacológico é, no momento, muito limitado, exceto no caso da doença de Parkinson (DP) (ver adiante). Apesar disso, a incidência e o impacto social das doenças cerebrais neurodegenerativas na população idosa resultaram em maciço esforço de pesquisa nos últimos anos.

Neste capítulo, focalizaremos principalmente três patologias neurodegenerativas comuns: doença de Alzheimer (DA), doença de Parkinson (DP) e lesão cerebral isquêmica (acidente vascular cerebral). A DA e a DP são os exemplos mais comuns de um grupo de patologias crônicas, de desenvolvimento lento, que inclui várias doenças dos príons (p. ex., doença de Creutzfeldt-Jakob, DCJ). Elas têm etiologia comum por serem causadas pela agregação de variantes erroneamente dobradas de proteínas fisiológicas normais. A grande expectativa de que o novo entendimento fisiopatológico que emergiu nas últimas duas décadas levaria a significativo progresso terapêutico nessa importante área que permanece inalcançável, e, até o momento, as intervenções terapêuticas disponíveis estão dirigidas para a compensação, em vez da prevenção ou da reversão, da perda neuronal.

O acidente vascular cerebral, que é uma alteração comum de enorme importância socioeconômica, resulta de lesão cerebral isquêmica aguda, bastante diferente da etiologia das doenças neurodegenerativas crônicas, exigindo atitudes terapêuticas diferentes, porém igualmente desafiadoras.

Os principais tópicos discutidos são:

- mecanismos responsáveis pela morte neuronal, focalizados na agregação proteica (p. ex., amiloidose), excitotoxicidade, estresse oxidativo e apoptose
- enfoques farmacológicos da neuroproteção, baseados nos mecanismos mencionados

- enfoques farmacológicos para compensação da perda neuronal (aplicáveis principalmente à DA e à DP).

ERROS NO DOBRAMENTO (MISFOLDING) E AGREGAÇÃO PROTEICOS NAS DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS CRÔNICAS

Erros no dobramento (*misfolding*) e agregação proteicos são a primeira etapa em muitas doenças degenerativas (Stefani & Dobson, 2003; Forman *et al.*, 2004; Selkoe, 2004). O dobramento significa a adoção de conformações anômalas por certas proteínas normalmente expressas, de maneira que elas tendem a formar grandes agregados insolúveis (Fig. 39.1). A conversão da cadeia linear de aminoácidos produzida pelo ribossomo em uma proteína funcional exige que ela seja dobrada corretamente em formatação compacta com os aminoácidos específicos localizados na sua superfície. Essa complicada sequência de passos pode facilmente falhar e levar a variantes com dobramentos proteicos errados que são incapazes de encontrar o caminho de volta para a conformação "nativa" correta. Essas moléculas com dobramentos proteicos errados não são funcionais com respeito à função normal da proteína, porém podem causar problemas no interior da célula. Os dobramentos proteicos errados significam, com frequência, que resíduos hidrofóbicos que normalmente estariam enterrados no centro da proteína estão expostos em sua superfície, o que dá à molécula forte tendência para colar nas membranas celulares e para agregação, inicialmente como oligômeros e, em seguida, como agregados microscópicos insolúveis (Fig. 39.1), o que leva à morte dos neurônios. A tendência para adotar tais conformações pode ser favorecida por mutações específicas da proteína em questão, ou por infecção por príons (ver adiante).

As conformações com dobramentos proteicos errados podem ser geradas espontaneamente em velocidade lenta por toda a vida, de forma que os agregados acumulam-se gradualmente com a idade. No sistema nervoso, os agregados frequentemente formam estruturas distintas, conhecidas, geralmente, como *depósitos amiloides*, que são visíveis ao microscópio e são característicos das doenças neurodegenerativas. Embora os mecanismos não estejam esclarecidos, tais agregados, ou os precursores proteicos com dobramentos proteicos errados, levam à morte neuronal. Os exemplos de doenças neurodegenerativas que são causadas por esses dobramentos proteicos anômalos e pelos agregados proteicos são mostrados na Tabela 39.1.

O cérebro possui certa variedade de mecanismos protetores que limitam o acúmulo desses agregados proteicos. Os principais envolvem a produção das proteínas "acompanhantes", que se ligam às proteínas recém-sintetizadas ou com dobramentos proteicos errados, e as encorajam a dobrar-se corretamente, e a reação de "ubiquitinação", que prepara as proteínas para destruição dentro da célula. O acúmulo de depósitos proteicos ocorre quando esses mecanismos protetores são incapazes de evitá-los.

¹Sabe-se que novos neurônios são formados a partir das células progenitoras (*neurogênese*) em certas regiões do cérebro adulto e podem se tornar funcionalmente integrados, mesmo em primatas (Rakic, 2002; Zhao *et al.*, 2008). Acredita-se que a neurogênese no hipocampo desempenhe um papel no aprendizado e na memória, porém apresenta pouca, se alguma, função no reparo do cérebro. Entretanto, aprender a utilizar a capacidade intrínseca das células progenitoras neuronais (células-tronco) para formar novos neurônios é visto como uma abordagem óbvia para o tratamento de doenças neurodegenerativas.

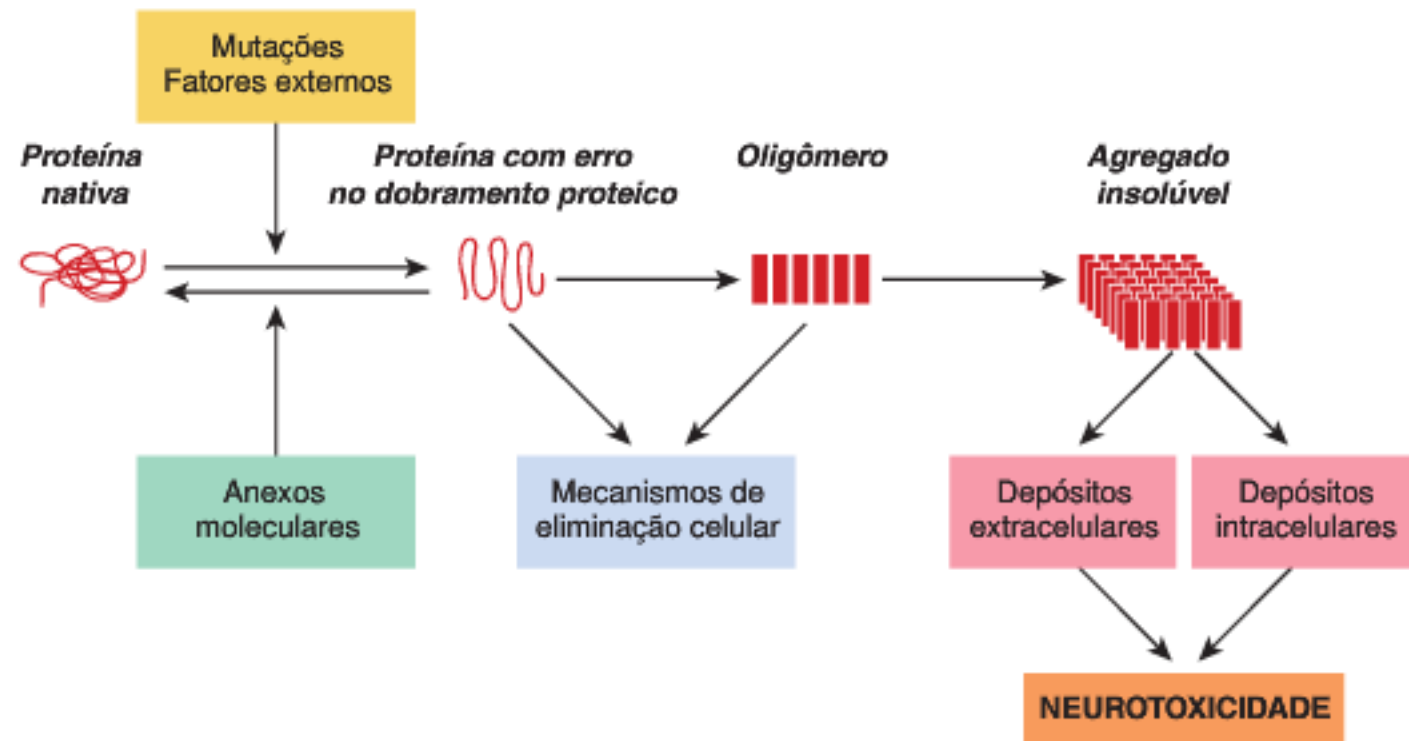


Fig. 39.1 Erros no dobramento (misfolding) proteico: um processo envolvido em muitas doenças neurodegenerativas crônicas.

Dobramentos proteicos errados

- Muitas doenças neurodegenerativas crônicas envolvem os dobramentos errôneos (*misfoldings*) de formas normais ou mutadas de proteínas fisiológicas. Os exemplos incluem a doença de Alzheimer, a doença de Parkinson, a esclerose lateral amiotrófica e muitas doenças menos comuns.
- As proteínas com dobramentos proteicos errados são normalmente removidas por intermédio das vias de degradação intracelular, o que pode estar alterado nas doenças neurodegenerativas.
- As proteínas com dobramentos proteicos errados tendem a agregar-se, inicialmente como oligômeros solúveis e posteriormente como grandes agregados insolúveis que se acumulam intracelular ou extracelularmente como depósitos microscópicos, que são estáveis e resistentes à proteólise.
- As proteínas com dobramentos proteicos errados com frequência apresentam resíduos hidrofóbicos superficiais que promovem a agregação e a associação às membranas.
- Os mecanismos responsáveis pela morte neuronal são obscuros, porém há evidências de que tanto os agregados solúveis quanto os depósitos microscópicos podem ser neurotóxicos.

MECANISMOS DA MORTE NEURONAL

A lesão aguda das células faz com que elas sofram *necrose*, reconhecida patologicamente pelo inchaço celular, vacuolização e lise, e associada à sobrecarga de Ca^{2+} das células e lesão da membrana (ver adiante). As células necróticas tipicamente esvaziam seu conteúdo no tecido adjacente, evocando a resposta inflamatória. A inflamação crônica é característica de quase todas as alterações neurodegenerativas (Schwab & McGeer, 2008), e um possível alvo para a intervenção terapêutica.

As células também podem morrer por *apoptose* ou morte celular programada (Cap. 5), um mecanismo mais lento que é essencial para muitos processos durante a vida, incluindo desenvolvimento, regulação imune e remodelação tecidual. A apoptose, bem como a necrose, ocorre tanto em doenças neurodegenerativas agudas (como o acidente vascular cerebral e o trauma craniocéfálico) como em doenças crônicas (como doença de Alzheimer e Parkinson; Okouchi *et al.*, 2007). A

distinção entre necrose e apoptose, como processos que levam à neurodegeneração, não é absoluta, pois desafios como a excitotoxicidade e o estresse oxidativo podem ser suficientes para destruir as células diretamente ou, se menos intensos, podem induzi-las a sofrer apoptose. Ambos os processos, portanto, representam possíveis alvos para tratamento farmacológico neuroprotetor putativo. A interferência farmacológica nas vias apoptóticas pode tornar-se possível no futuro, porém no presente a maioria dos esforços está dirigida para os processos envolvidos na necrose celular e para a compensação farmacológica da perda neuronal.

EXCITOTOXICIDADE

A despeito de seu papel ubíquo como neurotransmissor, o **glutamato** é altamente tóxico para os neurônios, fenômeno denominado *excitotoxicidade* (Cap. 37). A baixa concentração de glutamato aplicada aos neurônios em cultura destrói as células, e o achado nos anos de 1970 de que o glutamato administrado oralmente produz neurodegeneração *in vivo* causou alarme considerável por causa do uso generalizado do glutamato como aditivo para “reforço do gosto” dos alimentos. A “síndrome do restaurante chinês” — um ataque agudo de rigidez de nuca e dor torácica — é bem conhecida, porém, até agora, a possibilidade de neurotoxicidade mais séria é apenas hipotética.

A injeção local de *ácido caínico*, um agonista do receptor de glutamato, é usada experimentalmente para produzir lesões neurotóxicas. Ela age pela excitação dos neurônios locais liberadores de glutamato e pela liberação de glutamato, e, atuando nos receptores NMDA e também nos receptores metabotrópicos (Cap. 37), leva à morte neuronal.

A sobrecarga de cálcio é fator essencial na neurotoxicidade. Os mecanismos pelos quais isso ocorre e leva à morte celular são os seguintes (Fig. 39.2):

- O glutamato ativa os receptores NMDA, AMPA e metabotrópicos (locais 1, 2 e 3). A ativação dos receptores AMPA despolariza a célula, o que desbloqueia os canais NMDA (Cap. 37), permitindo a entrada de Ca^{2+} . A despolarização também abre os canais de cálcio ativados por voltagem (local 4), liberando mais glutamato. Os receptores metabotrópicos provocam a liberação do Ca^{2+} intracelular a partir do retículo endoplasmático. A entrada de Na^+ contribui ainda mais para a entrada de Ca^{2+} , estimulando a troca $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^+$ (local 5). A despolarização inibe ou reverte a captação de glutamato (local 6), aumentando assim a concentração extracelular de glutamato.

Tabela 39.1 Exemplos de doenças neurodegenerativas associadas a dobramentos proteicos errados e agregação*

Doença	Proteína	Patologia característica	Observações
Doença de Alzheimer	β -Amiloide ($A\beta$)	Placas amiloides	As mutações $A\beta$ ocorrem nas raras formas familiares da doença de Alzheimer
	Tau	Emaranhados neurofibrilares	Implicados em outras patologias ("tauopatias") bem como na doença de Alzheimer
Doença de Parkinson	α -sinucleína	Corpos de Lewy	As mutações da α -sinucleína ocorrem em alguns tipos de doença de Parkinson familiar
Doença de Creutzfeldt-Jakob	Proteína príon	Agregados insolúveis de proteínas príon	Transmitida pela infecção com proteína príon em seu estado dobrado erradamente (<i>misfolded</i>)
Doença de Huntington	Huntingtina	Sem lesões macroscópicas	Uma das várias alterações genéticas da "repetição de poliglutaminas"
Esclerose lateral amiotrófica (doença do neurônio motor)	Superóxido dismutase	Perda de neurônios motores	A superóxido dismutase mutada tende a formar agregados; a perda da função enzimática aumenta a suscetibilidade ao estresse oxidativo

*As alterações com agregados proteicos são, com frequência, coletivamente conhecidas como amiloidoses e afetam outros órgãos além do cérebro.

- Os mecanismos que normalmente operam para contrabalançar o aumento na $[Ca^{2+}]_i$ incluem o efluxo pela bomba de Ca^{2+} (local 7) e, indiretamente, pela bomba de Na^+ (local 8).
- A mitocôndria e o retículo endoplasmático agem como ralos capacitores para o Ca^{2+} e, normalmente, mantêm a $[Ca^{2+}]_i$ sob controle. Sobrecarregar os depósitos mitocondriais além de um certo ponto, entretanto, atrapalha a função mitocondrial, reduzindo a síntese de ATP e reduzindo, assim, a energia disponível para as bombas de membrana e para o acúmulo de Ca^{2+} pelo retículo endoplasmático. A formação de espécies de oxigênio reativo também é aumentada. Isso representa o ponto de perigo em que a retroalimentação positiva exagera o processo.
- A $[Ca^{2+}]_i$ elevada afeta muitos processos; os principais, relevantes para a neurotoxicidade, são:
 - aumento na liberação de glutamato
 - ativação das proteases (calpaínas) e lipases, causando lesão da membrana
 - ativação da óxido nítrico sintase; enquanto baixas concentrações de óxido nítrico são neuroprotetoras, concentrações elevadas, na presença de espécies reativas de oxigênio, geram o peroxinitrito e os radicais hidroxila livres, que lesam muitas biomoléculas importantes, incluindo os lipídeos da membrana, as proteínas e o DNA
 - aumento da liberação de ácido araquidônico, que aumenta a produção de radicais livres e também inibe a captação de glutamato (local 6).

O glutamato e o Ca^{2+} são discutivelmente os dois sinais químicos mais presentes, extracelular e intracelularmente, respectivamente, subjacentes à função cerebral; portanto, é desconcertante que tal estrago citotóxico possa ser desencadeado quando eles saem de controle. Ambos estão estocados em quantidades perigosas nas organelas subcelulares, como granadas de mão em uma loja de munição. A defesa contra a excitotoxicidade é claramente essencial para que nossos cérebros tenham alguma possibilidade de manterem-se vivos. O metabolismo energético mitocondrial oferece uma linha de defesa (ver anteriormente), e o comprometimento da função mitocondrial, tornando os neurônios vulneráveis à lesão excitotóxica, pode ser um fator em várias patologias neurodege-

nerativas, incluindo a DP. Além do mais, a lesão na função mitocondrial pode levar à liberação de citocromo c, que é importante iniciador de apoptose.

O papel da excitotoxicidade na lesão cerebral isquêmica está bem estabelecido (ver adiante), e também se acredita que seja um fator nas outras doenças neurodegenerativas, como as que se discutem adiante (Lipton & Rosenberg, 1994).

▼ Há vários exemplos de patologias neurodegenerativas causadas por toxinas ambientais agindo como agonistas nos receptores de glutamato. O *ácido domoico* é um análogo do glutamato produzido por mexilhões, que foi identificado como a causa de deterioração epidêmica neurológica e mental grave em um grupo das Terras Novas, em 1987. Na ilha de Guam, uma síndrome combinando as características de demência, paralisia e DP foi relacionada com o aminoácido excitotóxico, β -metilamina-alanina, nas sementes de uma planta local. Desencorajar o consumo dessas sementes eliminou a doença quase completamente.

Infelizmente, esforços intensos, baseados nos mecanismos descritos anteriormente, para procurar fármacos eficazes para ampla gama de alterações neurodegenerativas nas quais se acredita que a excitotoxicidade desempenhe um papel importante, demonstraram muito pouco sucesso. O **riluzol**, um composto que inibe tanto a liberação quanto a ação pós-sináptica do glutamato, retarda, em certo nível, a deterioração dos pacientes com esclerose lateral amiotrófica. A **memantina**, um composto inicialmente descrito há 40 anos, é antagonista fraco do receptor NMDA que promove pequena melhora dos casos moderados a graves de DA, mas não é recomendado para uso clínico de rotina.

APOPTOSE

A apoptose pode ser iniciada por vários sinais da superfície celular (Cap. 5). A célula é sistematicamente desmantelada, e os resíduos contraídos são removidos pelos macrófagos sem causar inflamação. As células apoptóticas podem ser reconhecidas por técnica de coloração que detecta as rupturas características do DNA. Muitas vias de sinalização diferentes podem resultar em apoptose, porém em todos os casos a via final que resulta na morte da célula é a ativação de uma família de proteases (caspases), que inativa várias proteínas intracelulares. A apoptose neural é normalmente evitada pelos fatores de crescimento neuronal, incluindo o *fator de crescimento do nervo* e o *fator neurotrófico derivado do cérebro*, proteínas secretadas que são necessárias para a sobrevivência de diferentes populações de neurônios no SNC. Esses fatores de crescimento regulam a expressão de dois produtos gênicos

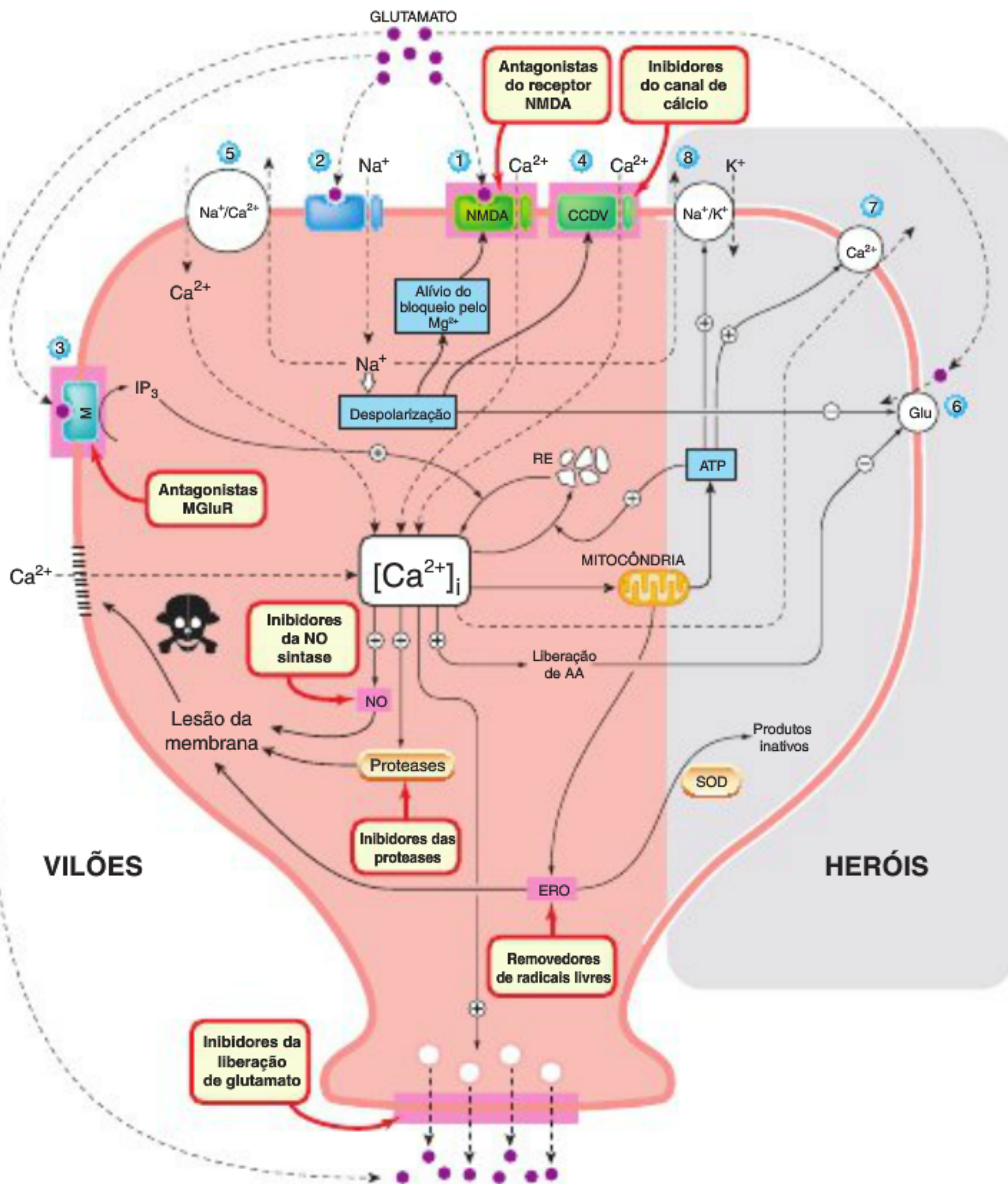


Fig. 39.2 Mecanismos da excitotoxicidade. Os receptores de membrana, os canais iônicos e os transportadores, identificados pelos números 1-8, são discutidos no texto. Os possíveis locais de ação dos fármacos neuroprotetores (ainda sem valor clínico comprovado) estão destacados. Os mecanismos da esquerda (vilões) são os que favorecem a morte celular, enquanto os da direita (heróis) são protetores. Ver o texto para os detalhes. AA, ácido araquidônico; RE, retículo endoplasmático; Glu, captação de glutamato; IP_3 , trisfato de inositol; M, MGlur, receptor metabotrópico de glutamato; NO, óxido nítrico; ERO, espécies reativas de oxigênio; SOD, superóxido dismutase; CCDV, canal de cálcio dependente de voltagem.

Bax e Bcl-2, sendo Bax pró-apoptótico e Bcl-2, antiapoptótico (Cap. 5). O bloqueio da apoptose, interferindo em pontos específicos dessas vias, representa estratégia atrativa para o desenvolvimento de fármacos neuroprotetores, porém a ideia ainda tem que frutificar.

ESTRESSE OXIDATIVO

O cérebro tem uma alta necessidade energética, que é suprida quase inteiramente pela fosforilação oxidativa mitocondrial, gerando ATP e, ao mesmo tempo, reduzindo o O_2 molecular a H_2O . Sob certas circunstâncias, espécies altamente reativas de oxigênio (ROS, do inglês, *reactive oxygen species*), por exemplo, radicais livres de oxigênio e hidroxilas e H_2O_2 podem ser geradas como produtos colaterais desse processo (Coyle & Puttfarcken, 1993; Barnham *et al.*, 2004). O estresse oxidativo é o resultado da produção excessiva dessas espécies reativas. Elas também podem ser produzidas como produto colateral de outras vias bioquímicas, incluindo a síntese de óxido nítrico e o metabolismo do ácido araquidônico (que estão implicados na excitotoxicidade; ver anteriormente), bem como a função mista do sistema P450 mono-oxidase (Cap. 9). Sem antagonismo, os radicais reativos de oxigênio atacam muitas moléculas-chave, incluindo enzimas, lipídeos da membrana e DNA. Não é de surpreender que existam mecanismos de defesa, na forma de enzimas, tais como a *superóxido dismutase* (SOD) e a *catalase*, bem como antioxidantes, tais como o ácido ascórbico, a glutatona e o α -tocoferol (vitamina E), que normalmente mantêm essas espécies reativas sob controle. Algumas citocinas, especialmente o fator de necrose tumoral (TNF)- α , que é produzido em situações de isquemia cerebral ou de inflamação (Cap. 17), exercem efeito protetor, parcialmente por aumentar a expressão da SOD. Os animais transgênicos sem receptores TNF mostram aumento de suscetibilidade à isquemia cerebral. As mutações do gene que codifica a SOD (Fig. 39.2) estão associadas a uma forma progressiva de doença neurodegenerativa conhecida como *esclerose lateral amiotrófica* (ALS, do inglês, *amyotrophic lateral sclerosis*, conhecida também como doença do neuromotor), uma doença paralisante fatal, resultante da degeneração progressiva dos neurônios motores, e um camundongo transgênico expressando SOD mutada desenvolve condição similar.² O acúmulo de agregados da SOD mutada com enoveladuras proteicas erradas (ver anteriormente) também pode contribuir para a neurodegeneração.

A mitocôndria desempenha papel central no metabolismo energético, e sua falha leva ao estresse oxidativo. Os danos à mitocôndria levam à liberação de citocromo c no citosol, o que também inicia a apoptose. Portanto, a integridade da mitocôndria é essencial para a sobrevivência neuronal, e a disfunção mitocondrial é vista como o principal fator em muitas alterações neurodegenerativas (Petrozzi *et al.*, 2007). É possível que mutações acumuladas ou herdadas nas enzimas, tais como as da cadeia respiratória mitocondrial, levem a aumento congênito ou relacionado com a idade na suscetibilidade ao estresse oxidativo, que se manifesta em diferentes tipos de doença neurodegenerativa herdada (tais como a doença de Huntington) e na degeneração relacionada com a idade.

O estresse oxidativo é tanto causa quanto consequência da inflamação (Cap. 6), a qual é característica comum das doenças neurodegenerativas, e acredita-se que contribua para o dano neuronal (Schwab & McGeer, 2008).

Os muitos possíveis alvos para intervenção terapêutica, como os fármacos neuroprotetores, são mostrados na Figura 39.2.

²De forma surpreendente, algumas mutações na SOD associadas a ALS são mais, ao invés de menos, ativas do que a enzima normal. Provavelmente, o mecanismo responsável pela neurodegeneração envolve o acúmulo anômalo da enzima na mitocôndria.

Excitotoxicidade e estresse oxidativo



- Os aminoácidos excitatórios (p. ex., glutamato) podem causar morte neuronal.
- A excitotoxicidade está associada principalmente à ativação dos receptores NMDA, porém outros tipos de receptores dos aminoácidos excitatórios também contribuem.
- A excitotoxicidade resulta de aumento sustentado na concentração intracelular de Ca^{2+} (sobrecarga de Ca^{2+}).
- A excitotoxicidade pode ocorrer em condições patológicas (p. ex., isquemia cerebral, epilepsia) nas quais ocorre liberação excessiva de glutamato. Ela também pode ocorrer quando são administradas substâncias químicas como o ácido cálcico.
- O Ca^{2+} intracelular aumentado causa morte celular por vários mecanismos, incluindo ativação de proteases, formação de radicais livres e peroxidação lipídica. A formação de óxido nítrico e de ácido araquidônico também está envolvida.
- Vários mecanismos agem normalmente para proteger os neurônios contra a excitotoxicidade, os principais são os sistemas de transporte do Ca^{2+} , a função mitocondrial e a produção de removedores de radicais livres.
- O estresse oxidativo refere-se a situações (p. ex., hipóxia) nas quais os mecanismos protetores estão comprometidos; acumulam-se espécies reativas de oxigênio e os neurônios tornam-se mais suscetíveis à lesão excitotóxica.
- A excitotoxicidade causada por substâncias químicas ambientais pode contribuir para algumas alterações neurodegenerativas.
- As medidas destinadas a reduzir a excitotoxicidade incluem o uso de antagonistas do glutamato, fármacos bloqueadores dos canais de cálcio e removedores de radicais livres; nenhum ainda comprovado para uso clínico.
- A disfunção mitocondrial, associada ao envelhecimento, toxinas ambientais e anormalidades genéticas, leva ao estresse oxidativo e esta é uma característica comum às doenças neurodegenerativas.

LESÃO CEREBRAL ISQUÊMICA

Depois da doença cardíaca e do câncer, os acidentes vasculares cerebrais são a causa mais comum de morte na Europa e na América do Norte, e os 70% que não são fatais são a causa mais comum de incapacidade. Aproximadamente 85% dos acidentes vasculares são *isquêmicos*, usualmente causados por trombose de uma importante artéria cerebral. Os restantes são *hemorrágicos*, causados por ruptura de uma artéria cerebral. Aterosclerose é a causa subjacente usual dos dois tipos.

FISIOPATOLOGIA

A interrupção do suprimento sanguíneo para o cérebro inicia a cascata de eventos neuronais mostrada na Figura 39.2, que leva, por sua vez, a consequências mais tardias, incluindo edema e inflamação cerebrais, que também podem contribuir para a lesão cerebral (Dirnagl *et al.*, 1999). Lesão adicional pode ocorrer após a reperfusão,³ por causa da produção de espécies reativas de oxigênio, quando a oxigenação é restaurada. A lesão pela reperfusão pode ser um componente

³Contudo, uma reperfusão precoce (dentro de 3 h da trombose) é obviamente benéfica, baseando-se nas evidências clínicas com fármacos fibrinolíticos.

importante nos pacientes com acidentes vasculares cerebrais. Esses processos secundários, geralmente, levam horas para desenvolver-se, oferecendo uma janela de oportunidade para a intervenção terapêutica. A lesão produzida pela oclusão de uma importante artéria cerebral consiste em uma região central na qual os neurônios sofrem rapidamente necrose irreversível, circundada por uma penumbra de tecido comprometido, no qual a inflamação e a morte celular apoptótica se desenvolvem, no período de várias horas. Presume-se que o tratamento neuroprotetor oferecido em algumas horas pode inibir essa lesão secundária na área de penumbra.

A excitotoxicidade do glutamato desempenha papel crítico na isquemia cerebral. A isquemia causa despolarização dos neurônios e a liberação de grandes quantidades de glutamato. Ocorre acúmulo de Ca^{2+} , parcialmente como resultado da ação do glutamato nos receptores NMDA, e tanto a entrada de Ca^{2+} quanto a morte celular seguida à isquemia são inibidas pelos fármacos que bloqueiam os receptores ou canais NMDA (Cap. 37). O óxido nítrico também é produzido em quantidades muito maiores que as resultantes da atividade neuronal normal (*i. e.*, em níveis que são tóxicos, em vez de moduladores).

ENFOQUES TERAPÊUTICOS

O único fármaco aprovado para o tratamento dos acidentes vasculares cerebrais é o ativador do plasminogênio tecidual recombinante, **alteplase**, administrado por via intravenosa, que ajuda a restaurar o fluxo sanguíneo pela dissolução do trombo (Cap. 24). Um teste controlado mostrou que ele não reduzia a mortalidade (cerca de 8%), mas trouxe benefício funcional significativo para os pacientes que sobreviveram. Para ser eficaz, ele tem de ser administrado em cerca de 3 horas desde o início do evento trombótico. Também, ele não deve ser administrado nos 15% dos casos em que a causa é a hemorragia e não a trombose, portanto a realização de tomografia computadorizada (TC) é essencial. Essas exigências limitam gravemente a utilização dos agentes fibrinolíticos para o tratamento de acidente vascular cerebral, exceto quando instalações de resposta rápida especializada estão disponíveis.

Um enfoque preferível seria o uso de agentes neuroprotetores, visando à recuperação das células na região de penumbra da lesão, que, de outra forma, provavelmente morrerão. Nos modelos animais envolvendo oclusão de artéria cerebral, muitos fármacos, visando aos mecanismos mostrados na Figura 39.2 (para não mencionar muitos outros que foram testados com base em teorias mais estratósfericas), agem dessa maneira para reduzir o tamanho do infarto. Estes incluem antagonistas do glutamato, inibidores dos canais de cálcio e sódio, removedores dos radicais livres, fármacos anti-inflamatórios, inibidores das proteases e outros (Green *et al.*, 2008). Parece que quase tudo funciona. Em conjunto, Green *et al.* (2003) relataram que mais de 37 desses agentes foram testados em mais de 114 ensaios clínicos, e todos falharam em mostrar eficácia. A lista desanimadora de fracassos inclui os bloqueadores dos canais de cálcio e sódio (*p. ex.*, **nimodipino**, **fosfenitoína**), antagonistas do receptor NMDA (**selfotel**, **eliprodil**, **dextrometorfano**), fármacos que inibem a liberação de glutamato (análogos da adenosina, **lobeluzol**), fármacos que exacerbam os efeitos do GABA (*p. ex.*, **clormetiazol**), antagonistas 5-TH, quelantes metálicos e vários removedores de radicais livres (*p. ex.*, **tirilazade**). Grenn *et al.* (2003) questionaram, com razoável lógica, que os modelos animais em uso não repetem a situação clínica, pedindo protocolos experimentais mais rigorosos para tornar os modelos animais mais preditivos, porém, 5 anos depois (Green, 2008), a taxa de sucesso ainda era zero e a perspectiva para agentes comprovadamente neuroprotetores em uso clínico continua desoladora.⁴ Os

⁴Contudo, Besancon *et al.*, 2008, mantém seu otimismo de que entre a pleora de canais e transportadores presentes nos neurônios e na glia, deve existir *algum* que se mostrará útil como alvo para fármacos neuroprotetores.

Acidente vascular cerebral



- Associado à trombose ou à hemorragia (menos comumente) intracerebral, resultando em morte rápida dos neurônios por necrose no centro da lesão, seguida de degeneração mais gradual (horas) das células na penumbra, por causa da excitotoxicidade e da inflamação.
- A recuperação funcional espontânea ocorre em grau altamente variável.
- Embora muitos tipos de fármacos que interferem na excitotoxicidade sejam capazes de reduzir o tamanho do infarto nos animais experimentais, nenhuma destes foi comprovadamente eficaz nos seres humanos.
- O ativador do plasminogênio tecidual recombinante (**alteplase**), que dissolve os coágulos sanguíneos, é benéfico se administrado até 3 horas depois do início do quadro.
- Nenhum dos muitos fármacos neuroprotetores que são efetivos nos modelos animais foi eficaz nos ensaios clínicos.

ensaios clínicos controlados nos pacientes com acidentes vasculares cerebrais são problemáticos e muito dispendiosos, parcialmente por causa da grande variabilidade de desfechos em termos de recuperação funcional, o que significa que grandes grupos de pacientes (tipicamente milhares) precisam ser observados por vários meses. A necessidade de começar o tratamento em algumas horas desde o início da crise é um problema adicional.

O tratamento do acidente vascular cerebral não é, certamente, pelo menos até agora, uma das histórias de sucesso farmacológico, e as esperanças médicas repousam mais na prevenção (*p. ex.*, controlando a pressão sanguínea, administrando aspirina e evitando a aterosclerose) do que no tratamento.

DOENÇA DE ALZHEIMER

A perda da capacidade cognitiva com a idade é considerada como processo normal, cuja velocidade e extensão são muito variáveis. A DA foi originalmente definida como demência pré-senil, porém agora parece que a mesma patologia está subjacente à demência independentemente da idade do início do quadro. A DA refere-se à demência que não tem causa antecedente, tal como acidente vascular cerebral, trauma craniano ou álcool. Sua ocorrência aumenta agudamente com a idade, de cerca de 5% aos 65 para 90% ou mais aos 95. Até recentemente, a demência relacionada com a idade era considerada o resultado da perda padrão dos neurônios que normalmente ocorre durante a vida, possivelmente acelerada por suprimento sanguíneo insuficiente acoplado à aterosclerose. Os estudos nas três últimas décadas, no entanto, revelaram mecanismos genéticos e moleculares subjacentes à DA (revisados por Selkoe, 1997; Bossy-Wetzel *et al.*, 2004). Esses avanços aumentaram as esperanças de tratamentos mais eficazes (Yamada & Nabeshima, 2000), mas o sucesso mostrou-se escorregadio.

PATOGÊNESE DA DOENÇA DE ALZHEIMER

A doença de Alzheimer está associada a encolhimento do cérebro e perda localizada de neurônios, principalmente no hipocampo e na parte basal do prosencéfalo. A perda de neu-

rônios colinérgicos no hipocampo e no córtex frontal é característica da doença, e acredita-se que esteja por trás da deficiência cognitiva e da perda da memória de curto prazo que ocorrem na DA. Dois aspectos microscópicos são característicos da doença, especificamente as *placas amiloides* extracelulares, consistindo em depósitos extracelulares amorfos da proteína β -amiloide (conhecida como $A\beta$), e *aglomerados neurofibrilares* intraneuronais, compreendendo filamentos de uma forma fosforilada de uma proteína associada ao microtúbulo (Tau). Esses dois depósitos são agregados proteicos que resultam da enoveladura errada das proteínas nativas, como discutido anteriormente. Eles aparecem também em cérebros normais, embora em menor número. O aparecimento precoce da proteína amiloide pressagia o desenvolvimento da DA, embora os sintomas possam não se desenvolver por muitos anos. O processamento alterado da proteína amiloide, a partir de seu precursor (*precursor da proteína amiloide*, PPA; Bossey-Wetzel *et al.*, 2004) é agora reconhecido como a chave na

patogênese da DA. Essa conclusão está baseada em várias linhas de evidências, particularmente a análise genética de certos tipos, relativamente raros, de DA familiar, nos quais as mutações do gene PPA, ou de outros genes que controlam o processamento amiloide, foram descobertas. O gene PPA está no cromossomo 21, que está duplicado na síndrome de Down, na qual uma demência precoce DA-símile ocorre em associação à superexpressão de PPA.

▼ Os depósitos amiloides consistem em agregados de $A\beta$ (Fig. 39.3), contendo 40 ou 42 segmentos residuais de PPA, gerados pela ação da protease específica (*secretases*). A $A\beta_{40}$ é produzida normalmente em pequenas quantidades, enquanto a $A\beta_{42}$ é produzida em grandes quantidades, como resultado das mutações genéticas mencionadas anteriormente. Ambas as proteínas se agregam para formar as *placas amiloides*, porém a $A\beta_{42}$ mostra tendência maior que a $A\beta_{40}$ para fazê-lo e parece ser a principal culpada na formação de amiloide. PPA é uma proteína de membrana com 770 aminoácidos, expressa normalmente por muitas células, incluindo os neurônios do SNC. A clivagem por

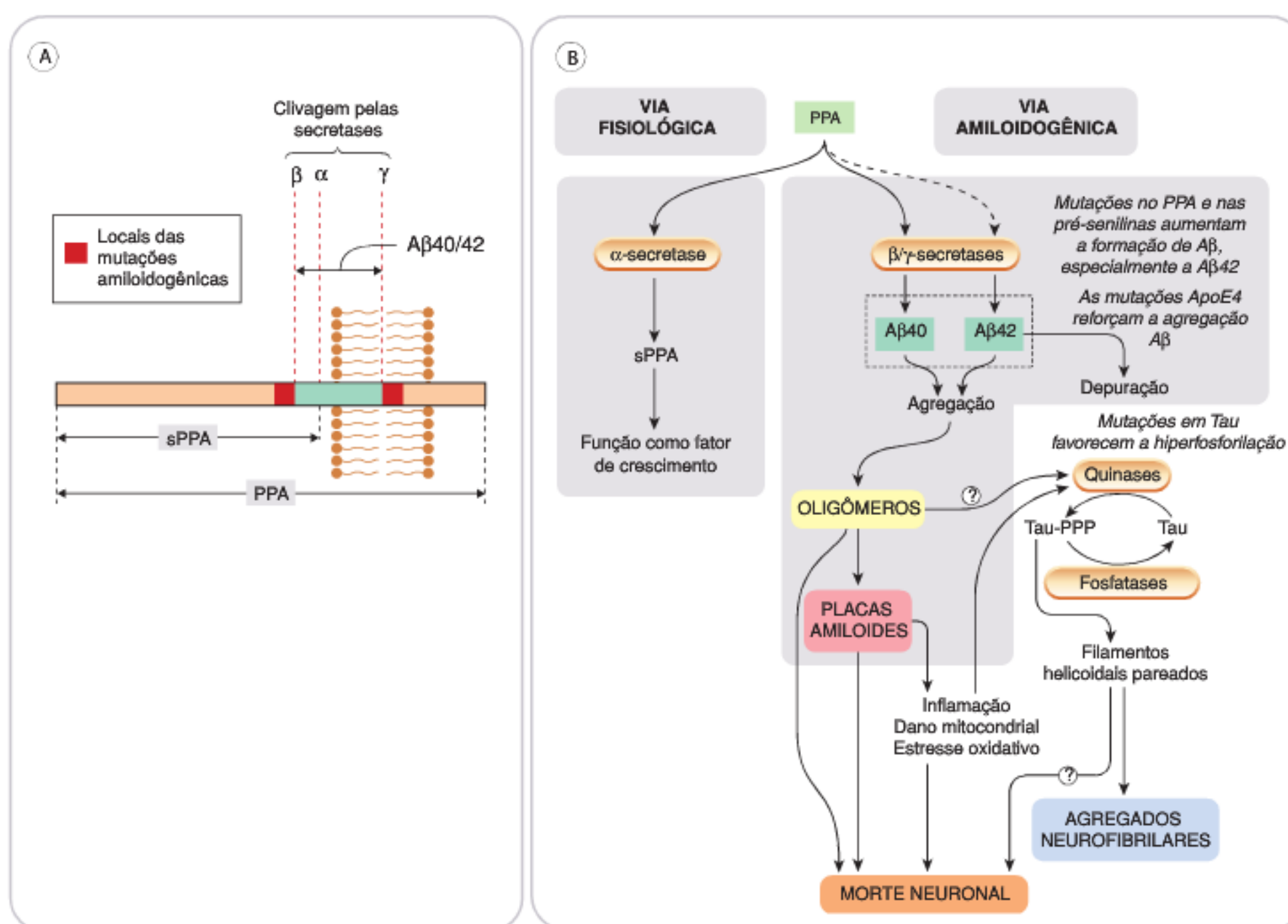


Fig. 39.3 Patogênese da doença de Alzheimer. [A] Estrutura do precursor da proteína amiloide (PPA), mostrando a origem do PPA secretado (sPPA) e a proteína amiloide $A\beta$. As regiões envolvidas nas mutações amiloidogênicas descobertas em alguns casos de doença de Alzheimer familiar são mostradas flanqueando a sequência $A\beta$. A clivagem do PPA envolve três proteases: as secretases α , β e γ . A α -secretase produz PPA solúvel, enquanto as β e γ -secretases geram a proteína amiloide $A\beta$. A γ -secretase pode cortar em diferentes pontos, gerando peptídeos $A\beta$ de extensões variadas, incluindo $A\beta_{40}$ e $A\beta_{42}$, tendo a última uma alta tendência para se agregar como placas amiloides. [B] Processamento do PPA. A principal via "fisiológica" origina o sPPA, que exerce várias funções tróficas. A clivagem do PPA em diferentes locais origina a $A\beta$, sendo a forma predominante a $A\beta_{40}$, que é fracamente amiloidogênica. As mutações no PPA ou nas pré-senilinas aumentam a proporção de PPA, que é degradado através da via amiloidogênica, e também aumentam a proporção convertida para a forma $A\beta_{42}$, mais fortemente amiloidogênica. A agregação da $A\beta$ é prejudicada por mutações no gene *apoE4*. A hiperfosforilação da Tau resulta na dissociação desta dos microtúbulos para formar filamentos helicoidalmente pareados, os quais aumentam a toxicidade $A\beta$.

α -secretase libera o grande domínio extracelular como PPA solúvel, que se acredita servir para a função trófica fisiológica. A formação da A β envolve a clivagem em dois pontos diferentes, incluindo um no domínio intramembranoso do PPA, pelas β e γ -secretases (Fig. 39.3). A γ -secretase é uma enzima desajeitada — de fato, um grande complexo intramembranoso de várias proteínas — que não tem precisão e corta o PPA em diferentes pontos no domínio transmembrana, gerando fragmentos A β de diferentes extensões, incluindo A β 40 e 42. As mutações nessa região do gene PPA afetam o ponto preferido de clivagem, tendendo a favorecer a formação da A β 42. As mutações dos genes não relacionados da pré-senilina resultam em aumento da atividade da γ -secretase, porque as proteínas pré-senilinas formam parte do complexo γ -secretase. Essas diferentes mutações relacionadas com a DA aumentam a relação A β 42:A β 40, que pode ser detectada no plasma, servindo como um marcador da DA familiar. As mutações em outro gene, aquele para a proteína transportadora de lipídeos ApoE4, que facilita a clivagem de oligômeros A β , também predis põem à DA, provavelmente porque a forma mutante das proteínas ApoE4 são menos eficazes nessa função. Não está esclarecido exatamente como o acúmulo de A β causa a neurodegeneração, e se a lesão é causada pelos monômeros ou oligômeros A β solúveis ou pelas placas amiloides. Existem algumas evidências de que as células morrem por apoptose, embora a resposta inflamatória também seja evidente. A expressão das mutações Alzheimer nos animais transgênicos (Götz & Ittner, 2008) provoca a formação de placas e a neurodegeneração, e também aumenta a suscetibilidade dos neurônios do SNC a outros desafios, tais como a isquemia, a excitotoxicidade e o estresse oxidativo, e essa vulnerabilidade aumentada pode ser a causa da neurodegeneração progressiva na DA. Esses modelos transgênicos serão de grande valor no teste dos fármacos terapêuticos potenciais apontados para retardar o processo neurodegenerativo.

A outra personagem principal no palco bioquímico é a *Tau*, a proteína da qual os agregados neurofibrilares são compostos (Fig. 39.3). Seu papel na neurodegeneração é obscuro, embora “tauopatias” similares ocorram em muitas patologias neurodegenerativas (Brunden *et al.*, 2009; Hanger *et al.*, 2009). A *Tau* é um constituinte normal dos neurônios, estando associada aos microtúbulos intracelulares, que servem como trilhos para os materiais transportados ao longo dos axônios nervosos. Na DA e em outras tauopatias, ela se torna anormalmente fosforilada pela ação de várias quinases, e dissocia-se de microtúbulos para ser depositada intracelularmente como filamentos helicoidais pareados com aspecto microscópico característico. Quando as células morrem, esses filamentos se agregam como agregados neurofibrilares extracelulares. A fosforilação da *Tau* é reforçada pela presença de A β , possivelmente pela ativação de quinases. Ao contrário, a *Tau* hiperfosforilada favorece a formação de depósitos de amiloide. Não está certo se a hiperfosforilação e o depósito intracelular de *Tau* prejudicam a célula, embora se saiba que a fosforilação *Tau* prejudica o transporte axonal rápido, um processo que depende dos microtúbulos.

Perda dos neurônios colinérgicos

Embora alterações em muitos sistemas transmissores tenham sido observadas, principalmente nas medidas *post-mortem* do tecido cerebral na DA, a perda relativamente seletiva de neurônios colinérgicos nos núcleos prosencefálicos basais (Cap. 38) é característica. Essa descoberta, feita em 1976, implicou que abordagens farmacológicas para restaurar a função colinérgica poderiam ser factíveis, levando ao uso de inibidores da colinesterase para tratar a DA (ver adiante).

A atividade da acetilcolintransferase, o conteúdo de acetilcolina e o transporte de acetilcolinesterase e de colina no córtex e no hipocampo estão consideravelmente reduzidos na DA, porém não em outras alterações, como na depressão ou na esquizofrenia. A densidade dos receptores muscarínicos, determinada por estudos de ligação (*binding*), não está afetada, porém os receptores nicotínicos, particularmente no córtex, estão reduzidos. A razão para a perda seletiva dos neurônios colinérgicos resultante da formação de A β não é conhecida.

Doença de Alzheimer



- A doença de Alzheimer (DA) é uma demência relacionada com a idade, distinta da demência vascular associada a infartos cerebrais.
- As principais características patológicas da DA compreendem placas amiloides, agregados neurofibrilares e perda de neurônios (particularmente neurônios colinérgicos na parte basal do prosencéfalo).
- As placas amiloides consistem em agregados de fragmentos A β do precursor da proteína amiloide (PPA), uma proteína normal da membrana neuronal, produzida pela ação das β e γ -secretases. A DA está associada à formação excessiva de A β , resultando em neurotoxicidade.
- A DA familiar (rara) resulta de mutações no gene PPA, ou nos genes da pré-senilina (envolvidos na função da γ -secretase), ambos causando aumento da formação de A β .
- Mutações na lipoproteína ApoE4 aumentam o risco de desenvolvimento de DA, provavelmente por interferirem na depuração de A β .
- Os agregados neurofibrilares compreendem agregados intracelulares de uma forma altamente fosforilada de uma proteína neuronal normal (*Tau*). A *Tau* hiperfosforilada e a A β atuam sinergicamente para causar a neurodegeneração.
- Acredita-se que a perda de neurônios colinérgicos responda por muito das deficiências de aprendizado e da memória na DA.

ENFOQUES TERAPÊUTICOS

A revelação do mecanismo de neurodegeneração na DA ainda tem de resultar em tratamentos capazes de retardá-lo. Atualmente, os inibidores da colinesterase (Cap. 13) e a **memantina** (ver anteriormente) são os únicos fármacos aprovados para o tratamento da DA. Muitos outros enfoques foram explorados, com base na hipótese de amiloide, assim como outras ideias para a neuroproteção (Citron, 2004; Spencer *et al.*, 2007), até o momento sem sucesso nos testes clínicos. O site <http://www.alzforum.org> mantém os testes em andamento.⁵

INIBIDORES DA COLINESTERASE

A **tacrina**, o primeiro fármaco aprovado para o tratamento da DA, foi investigado com base em que o reforço da transmissão colinérgica poderia compensar a deficiência colinérgica. Os ensaios mostraram modestas melhoras nos testes de memória e de cognição em cerca de 40% dos pacientes com DA, porém sem melhoras em outras medidas funcionais que afetam a qualidade de vida. A tacrina deve ser administrada quatro vezes por dia e produz efeitos adversos colinérgicos, tais como náusea e cólicas abdominais, bem como hepatotoxicidade, em alguns pacientes; portanto, ela está distante do fármaco ideal. Compostos mais recentes, que também apresentam eficácia limitada, porém são mais efetivos que a tacrina na melhora da qualidade de vida, incluem **donepezila**, **rivastigmina** e **galantamina** (Tabela 39.2). Esses fármacos produzem melhora mensurável, embora leve, na função cognitiva nos pacientes com DA, porém esta pode ser muito pequena para ser significativa em termos de vida diária.

Há algumas evidências dos estudos laboratoriais de que os inibidores da colinesterase podem agir de alguma maneira

⁵Os autores admitem a decepção de que, apesar dos esforços de pesquisa intensa, não há fármacos novos dignos de menção que tenham surgido desde a última edição deste livro.

Tabela 39.2 Inibidores da colinesterase usados no tratamento da doença de Alzheimer*

Fármaco	Tipo de inibição	Duração da ação	Principais efeitos colaterais	Observações
Tacrina	Afeta tanto AChE quanto BuChE Não é seletiva para SNC	~ 6 h 2-3 vezes por dia com dosagem oral	Efeitos adversos colinérgicos (dor abdominal, náusea, diarreia/hepatotoxicidade)	O primeiro anticolinesterásico a mostrar-se efetivo na doença de Alzheimer. É necessário monitorar a toxicidade hepática.
Donepezila	Seletivo para AChE, SNC	~ 24 h Uma vez por dia, dosagem oral	Efeitos adversos colinérgicos leves	—
Rivastigmina	Seletivo para SNC	~ 8 h Duas vezes por dia, dosagem oral	Os efeitos adversos colinérgicos tendem a diminuir com a continuação do tratamento	Aumento gradual da dose para minimizar os efeitos colaterais
Galantamina	Afeta tanto AChE quanto BuChE Reforça também a ativação do receptor nicotínico da acetilcolina por um mecanismo alostérico	~ 8 h Duas vezes por dia, dosagem oral	Poucos efeitos adversos	—

*Nível similar de benefício clínico para todos os fármacos. Sem evidências clínicas de retardo no processo patológico, embora testes em animais sugiram a diminuição da A β e da formação de placas por um mecanismo não relacionado com a inibição da colinesterase.
AChE, acetilcolinesterase; BuChE, butirilcolinesterase.

para reduzir a formação ou a neurotoxicidade da A β , e, portanto, retardam a progressão da DA, bem como produzem benefícios sintomáticos. Os ensaios clínicos, no entanto, mostraram apenas uma pequena melhora na função cognitiva, sem efeito na progressão da doença.

Outros fármacos apontados para a melhora da função colinérgica, que estão sendo investigados, incluem outros inibidores da colinesterase e uma variedade de agonistas dos receptores muscarínicos e nicotínicos, nenhum dos quais parecendo promissor com base nos resultados clínicos iniciais.

MEMANTINA

O outro fármaco atualmente aprovado para o tratamento de DA é a **memantina**, um antagonista dos receptores NMDA, oralmente ativo, com ações bloqueadoras mais fracas em diversos outros receptores de amina. Foi originalmente introduzido como fármaco antiviral, e ressurgiu como potencial inibidor da excitotoxicidade. Ele produz — surpreendentemente — modesta melhora cognitiva em pacientes com DA moderada ou grave, porém não parece ser neuroprotetor. Causa efeitos adversos e possui meia-vida plasmática longa.

Inibição da neurodegeneração

▼ Para a maioria das alterações discutidas neste capítulo, incluindo a DA, o “cálice sagrado”, que até então nos escapa, seria um fármaco que retardasse a neurodegeneração. Agora que temos vários alvos bem caracterizados, como a formação de A β pelas β e γ -secretases, e a neurotoxicidade A β , em conjunto com uma gama de modelos de animais transgênicos de DA nos quais os compostos podem ser testados, a perspectiva parece certamente mais brilhante que há uma década. Alguns desenvolvimentos, em particular, merecem ser mencionados (ver Selkoe & Schenk, 2003 e Citron, 2004, para mais detalhes).

Os inibidores da β e da γ -secretase foram identificados e estão passando por ensaios clínicos. Embora sejam eficazes na redução da formação de A β , muitos mostraram-se tóxicos para o sistema imune e o trato gastrointestinal, e seu desenvolvimento foi interrompido.

Os inibidores de quinases têm como objetivo prevenir a fosforilação de Tau e também estão sendo investigados (Brunden *et al.*,

Usos clínicos de fármacos na demência

- Os inibidores da acetilcolinesterase e os antagonistas NMDA melhoram de forma detectável o comprometimento cognitivo nos ensaios clínicos, porém apresentam efeitos adversos significativos e são de uso clínico limitado. Eles não foram capazes de retardar a neurodegeneração.
- A eficácia é monitorizada periodicamente em cada paciente, e a administração é continuada apenas quando se acredita que o fármaco esteja agindo quando se julga que seu efeito, retardando a deterioração funcional e comportamental, supera os efeitos adversos.

Inibidores da acetilcolinesterase:

- **Donepezila, galantamina, rivastigmina.** A tacrina é também eficaz, mas pode causar lesão hepática. Efeitos adversos colinérgicos podem ser um problema.
- Usados na doença de Alzheimer de leve a moderada.

Antagonistas do receptor NMDA:

- Por exemplo: **memantina** (Cap. 37).
- Usados na doença de Alzheimer de moderada a grave.

2009). O grande número de sítios de fosforilação e as diferentes quinases fazem com que esse seja um caminho difícil.

Um novo enfoque engenhoso foi iniciado por Schenk *et al.* (1999), que imunizaram camundongos transgênicos com DA com a proteína A β e descobriram de isso não apenas evitava, como também revertia a formação de placas. Os ensaios clínicos iniciais nos seres humanos tiveram de ser interrompidos pelas complicações neuroinflamatórias, porém anticorpos monoclonais A β estão em testes clínicos.

Os estudos epidemiológicos mostram que alguns fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs; Cap. 26), usados rotineiramente para tratar a artrite, reduzem a probabilidade de desenvolver DA. O **ibuprofeno** e a **indometacina** apresentam esse

efeito, embora outros AINEs, como a **aspirina**, não o façam, nem os esteroides anti-inflamatórios, como a **prednisolona**. Há alguma evidência de que certos AINEs podem afetar a neurotoxicidade induzida por A β , por meio de mecanismos que não a inibição da ciclo-oxigenase (Weggen *et al.*, 2007). De forma desapontadora, no entanto, os ensaios clínicos com vários AINEs falharam até agora em mostrar evidência do benefício.

As placas A β ligam-se ao cobre e ao zinco, e a remoção desses íons metálicos promove a dissolução das placas. O fármaco amebicida **clioquinol** é um agente quelante de metal que provoca a regressão dos depósitos amiloides nos modelos de DA em animais, e mostrou algum benefício nos ensaios clínicos iniciais. O próprio clioquinol tem efeitos tóxicos conhecidos nos seres humanos, que restringem seu uso clínico de rotina, porém agentes quelantes de metal menos tóxicos estão em investigação.

A diminuição dos fatores de crescimento (particularmente do fator de crescimento do nervo) pode contribuir para a perda dos neurônios colinérgicos do prosencéfalo na DA. A administração de fatores de crescimento no cérebro não é um tratamento realístico de rotina, porém enfoques alternativos, tais como o implante de células desenhadas para secretar o fator de crescimento do nervo, estão em investigação.

DOENÇA DE PARKINSON

CARACTERÍSTICAS DA DOENÇA DE PARKINSON

A doença de Parkinson (revisão de Schapira, 2009) é uma alteração progressiva dos movimentos que ocorre principalmente no idoso. Os sintomas principais são:

- supressão dos movimentos voluntários (*hipocinesia*), devida parcialmente à rigidez muscular e parcialmente à inércia inerente do sistema motor, o que significa que a atividade motora é difícil para parar, bem como para começar.
- tremor em repouso, começando usualmente nas mãos (tremor do tipo "contar dinheiro"), que tende a diminuir durante a atividade voluntária
- rigidez muscular, detectável como o aumento na resistência passiva ao movimento do membro
- grau variável de comprometimento cognitivo.

Os pacientes parkinsonianos andam com a marcha arrastada característica. Eles acham difícil começar e, uma vez em progresso, não conseguem parar ou mudar de direção com rapidez. A DP está comumente associada a demência, depressão e disfunção autônoma, provavelmente porque o processo degenerativo não está confinado aos núcleos da base, e sim, afeta também outras partes do cérebro. Nos últimos estágios da doença, os sintomas não motores, em geral, predominam.

A doença de Parkinson ocorre com frequência sem causa subjacente óbvia, porém pode ser o resultado de isquemia cerebral, encefalite viral ou outros tipos de lesão patológica. Os sintomas também podem ser induzidos por fármacos, sendo os principais envolvidos aqueles que reduzem a quantidade de dopamina no cérebro (p. ex., **reserpina**; Cap. 14) ou que bloqueiam os receptores de dopamina (p. ex., fármacos antipsicóticos tais como a **clorpromazina**; Cap. 45). Há raros casos de DP familiar, e várias mutações gênicas foram identificadas, incluindo aquelas que codificam a *sinucleína* e a *parkina*. O estudo dessas mutações gênicas deu algumas pistas sobre o mecanismo subjacente ao processo neurodegenerativo (ver adiante).

Alterações neuroquímicas

A doença de Parkinson afeta os núcleos da base, e sua origem neuroquímica foi descoberta em 1960, por Hornykiewicz, que mostrou que o conteúdo de dopamina da substância negra e do corpo estriado (Cap. 38) nos cérebros *post-mortem* dos pacientes com DP era extremamente baixo (usualmente, menos que 10% do normal), associado à perda de neurônios

dopaminérgicos na substância negra e à degeneração dos terminais nervosos no estriado. Outras monoaminas, tais como a norepinefrina e a 5-hidroxitriptamina, estavam muito menos comprometidas que a dopamina. Perda gradual de dopamina ocorre ao longo de vários anos, como os sintomas da DP aparecendo apenas quando o conteúdo de dopamina do estriado caiu a 20%-40% do normal. As lesões do trato nigroestriado ou a depleção induzida quimicamente da dopamina nos animais de experimentação também produzem os sintomas de DP. O sintoma mais claramente relacionado com a deficiência de dopamina é a *hipocinesia*, que ocorre imediata e invariavelmente nos animais lesionados. A rigidez e o tremor envolvem alterações neuroquímicas mais complexas de outros transmissores (particularmente acetilcolina, norepinefrina, 5-hidroxitriptamina e GABA), bem como da dopamina. Nas lesões experimentais, duas consequências secundárias seguem-se à lesão do trato nigroestriado, especificamente a hiperatividade dos neurônios dopaminérgicos remanescentes, que mostra aumento na velocidade de renovação do

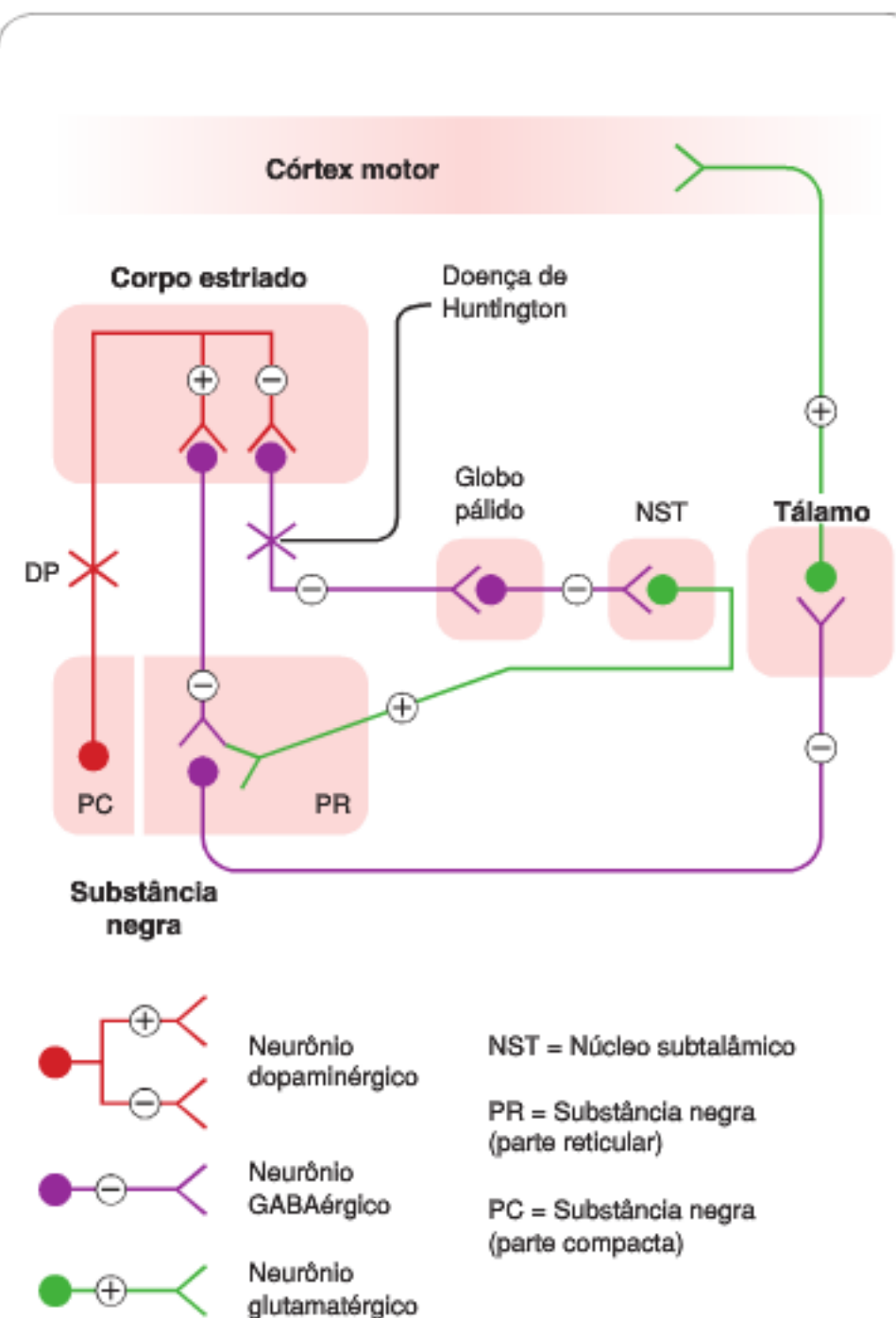


Fig. 39.4 Diagrama simplificado da organização do sistema motor extrapiramidal e os defeitos que ocorrem na doença de Parkinson (DP) e na doença de Huntington. Normalmente, a atividade dos neurônios dopaminérgicos nigroestriais provoca excitação dos neurônios estriatonigrais e inibição dos neurônios do estriado, que se projetam para o globo pálido. Em ambos os casos, por causa das diferentes vias envolvidas, a atividade dos neurônios GABAérgicos na substância negra é suprimida, liberando a restrição sobre o tálamo e sobre o córtex, causando estimulação motora. Na DP, a via dopaminérgica da substância negra (parte compacta), até o estriado, está comprometida. Na doença de Huntington, a via GABAérgica estriado-palidal está comprometida, produzindo efeitos opostos às alterações na DP.

transmissor e aumento no número de receptores de dopamina, o que produz um estado de hipersensibilidade pela desnervação (Cap. 12). O estriado expressa principalmente receptores D_1 (excitatórios) e D_2 (inibitórios) (Cap. 38), porém poucos receptores D_3 e D_4 . Um diagrama simplificado do circuito neuronal envolvido, e as vias primariamente comprometidas na DP e na doença de Huntington, é mostrado na Figura 39.4.

Os interneurônios colinérgicos do corpo estriado (não mostrados na Fig. 39.4) estão também envolvidos na DP e na doença de Huntington. A liberação de acetilcolina do estriado é fortemente inibida pela dopamina, e sugere-se que a hiperatividade desses neurônios colinérgicos contribua para os sintomas da DP. O oposto ocorre na doença de Huntington, e ambas as estratégias terapêuticas apontadas para redefinir o equilíbrio entre os neurônios dopaminérgicos e colinérgicos são, até certo ponto, benéficas.

PATOGÊNESE DA DOENÇA DE PARKINSON

Acredita-se que a doença de Parkinson seja causada principalmente por fatores ambientais, embora os raros tipos de DP hereditária tenham fornecido pistas valiosas sobre seu mecanismo. Como nas outras alterações neurodegenerativas, a lesão é causada por enoveladura proteica errada e agregação proteica, ajudadas e incitadas por outros vilões familiares, especificamente excitotoxicidade, disfunção mitocondrial, estresse oxidativo, inflamação e apoptose (Lotharius & Brundin, 2002; Schapira, 2009). Os aspectos da patogênese e dos modelos animais da DP estão descritos por Meredith *et al.* (2008).

Neurotoxinas

Uma nova luz foi lançada sobre a possível etiologia da DP por um evento accidental. Em 1982, um grupo de jovens viciados na Califórnia desenvolveu subitamente uma forma excepcionalmente grave de DP (conhecida como a síndrome do "viciado congelado"), e a causa foi rastreada até o composto 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridina (MPTP), que era um contaminante em uma preparação usada como substituta da heroína (Langston, 1985). A MPTP causa destruição irreversível dos neurônios dopaminérgicos nigroestriados em várias espécies, e produz um estado DP-símile nos primatas. A MPTP é convertida em um metabolito tóxico, MPP^+ , pela enzima monoamino-oxidase (MAO, especificamente o subtipo MAO-B; Caps. 14 e 46). A MPP^+ é captada pelo sistema de transporte da dopamina, e assim age seletivamente nos receptores dopaminérgicos; ela inibe as reações de oxidação mitocondrial, produzindo estresse oxidativo. A MPTP parece ser seletiva na destruição dos neurônios nigroestriados e não afeta neurônios dopaminérgicos em nenhum outro lugar — a razão para isso é desconhecida. A **selegilina**, um inibidor seletivo da MAO-B, impede a neurotoxicidade induzida pela MPTP, bloqueando sua conversão a MPP^+ . A selegilina é também usada no tratamento da DP (ver adiante); inibindo a metabolização da dopamina, ela também poderia agir bloqueando a ativação metabólica de uma substância MPTP-símile putativa endógena ou ambiental, que está envolvida na causa da DP. É possível que a própria dopamina seja a culpada, porque a oxidação da dopamina origina metabólitos potencialmente tóxicos. A ação da MPTP reflita ou não a patogênese natural da DP, o modelo MPTP é uma ferramenta experimental muito útil para testar possíveis tratamentos.

O comprometimento da função mitocondrial é uma característica da doença nos seres humanos. Vários herbicidas, como o **rotenone**, que inibem seletivamente a função mitocondrial causam uma síndrome DP-símile nos animais. A DP em seres humanos é mais comum nas áreas agrícolas que nas cidades, sugerindo que toxinas ambientais podem ser um fator na sua causa.

Doença de Parkinson



- É uma doença degenerativa que compromete os gânglios da base, causando hipocinesia, tremor em repouso e rigidez muscular, frequentemente acompanhada de demência e disfunção autônoma.
- Está associada a agregados de α -sinucleína (uma proteína normalmente envolvida com a reciclagem de vesículas) na forma de corpos de Lewy característicos.
- Frequentemente é idiopática, porém pode ser consequente a um acidente vascular cerebral ou infecção viral; pode ser induzida por fármacos (antipsicóticos). Podem também ocorrer, raramente, formas hereditárias, em associação a diversas mutações genéticas, incluindo a α -sinucleína.
- Associada à degeneração precoce de neurônios nigroestriais dopaminérgicos e, posteriormente, à neurodegeneração mais geral.
- Pode ser induzida por 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridina (MPTP), uma neurotoxina que afeta neurônios dopaminérgicos. Neurotoxinas ambientais similares, assim como fatores genéticos, podem estar implicadas na doença de Parkinson humana.

Aspectos moleculares

▼ A doença de Parkinson, bem como várias outras alterações neurodegenerativas, está associada ao desenvolvimento de agregados proteicos intracelulares, conhecidos como *corpos de Lewy*, em várias partes do cérebro. Eles consistem, na sua maior parte, em α -sinucleína, uma proteína sináptica presente em grandes quantidades nos cérebros normais. As mutações ocorrem nos raros tipos de DP hereditária (ver anteriormente), e acredita-se que essas mutações tornem a proteína resistente à degradação no interior da célula, fazendo com que ela se empilhe nos corpos de Lewy. É possível (Lotharius & Brundin, 2002) que a função normal da α -sinucleína esteja relacionada com a reciclagem da vesícula sináptica, e que a forma mutada perca essa funcionalidade, o que resulta em comprometimento do armazenamento vesicular da dopamina. Isso pode levar ao aumento na dopamina citosólica, cuja degradação produz espécies reativas de oxigênio e, com isso, a neurotoxicidade. Consistente com a hipótese da α -sinucleína, outra mutação associada à DP (*parquína*) também envolve uma proteína que participa na degradação intracelular das proteínas degeneradas. Outras mutações gênicas que foram identificadas como fatores de risco para a DP de início precoce codificam proteínas envolvidas na função mitocondrial, tornando as células mais suscetíveis ao estresse oxidativo.

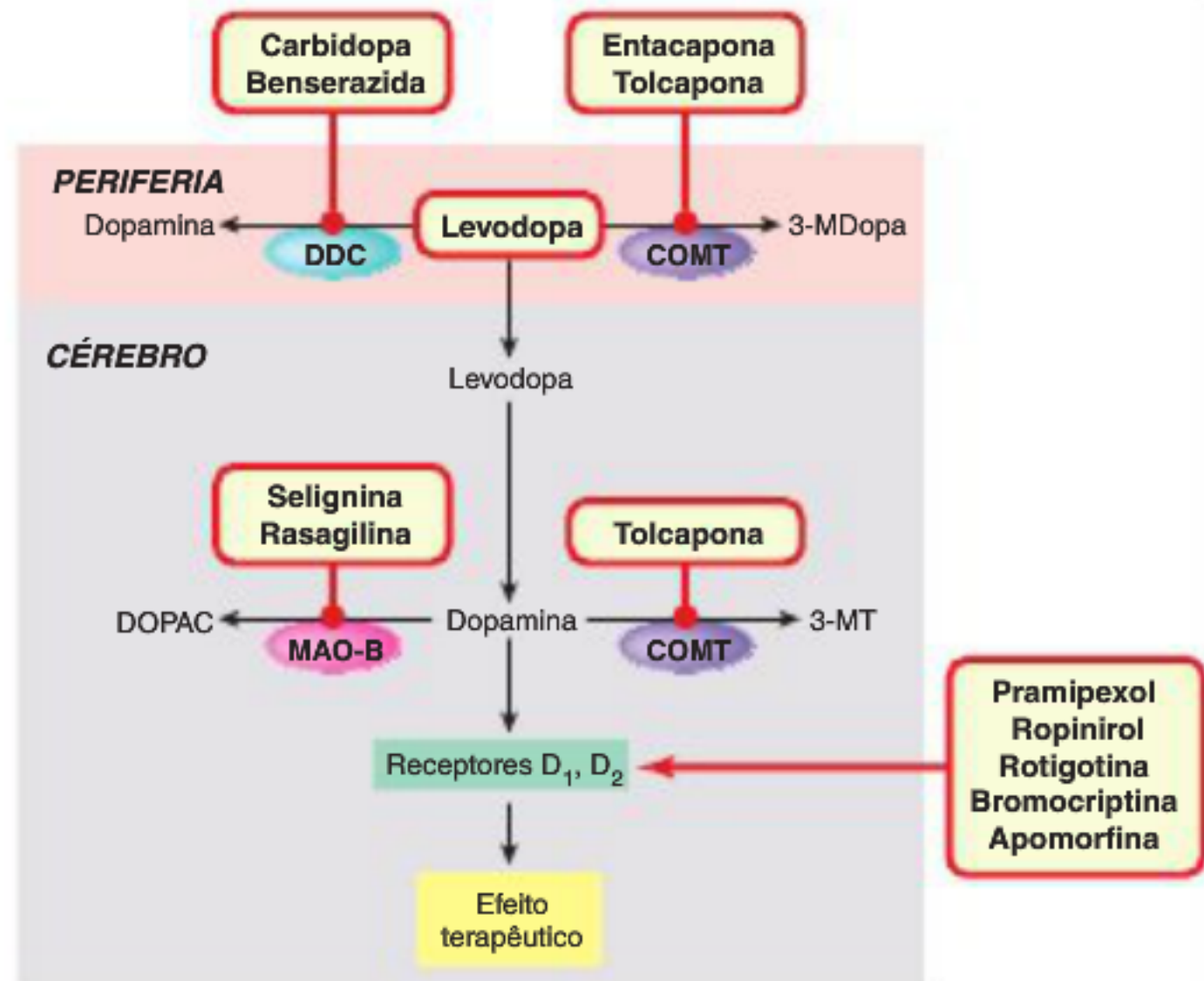
Assim, quadro similar à patogênese da DA emerge lentamente. A α -sinucleína com erro no enovelamento proteico, facilitada pelas mutações genéticas ou possivelmente por fatores ambientais, acumula-se na célula como resultado do comprometimento da degradação proteica (resultado da parquína defeituosa) na forma dos corpos de Lewy, os quais, por mecanismos desconhecidos, comprometem a sobrevivência da célula. Se o estresse oxidativo for aumentado, como resultado de isquemia, venenos mitocondriais ou mutações de certas proteínas mitocondriais, o resultado é a morte da célula.

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA DOENÇA DE PARKINSON

Atualmente, os principais fármacos usados (Fig. 39.5) são:

- **levodopa** (em geral, em combinação com **carbidopa** e **entacapona**)
- agonistas da dopamina (p. ex., **pramipexol**, **ropinirol**, **bromocriptina**)
- os inibidores da monoamino-oxidase B (MAO-B) (p. ex., **selegilina**, **rasagilina**).

Fig. 39.5 Sítios de ação dos fármacos utilizados no tratamento de doença de Parkinson. A levodopa penetra no cérebro e é convertida em dopamina (o neurotransmissor deficiente). A inativação da levodopa na periferia é impedida pelos inibidores de DDC e COMT. A inativação no cérebro é impedida pelos inibidores COMT e MAO-B. Os agonistas da dopamina atuam diretamente nos receptores estriatais de dopamina. 3-MDopa, 3-metoxidopa; 3-MT, 3-metoxitirosina; COMT, catecol-O-metil transferase; DDC, DOPA decarboxilase; DOPAC, ácido di-hidroxifenilacético; MAO-B, monoamino-oxidase B.



A **amantadina** (acredita-se que atue ao liberar dopamina) e antagonistas dos receptores muscarínicos da acetilcolina (p. ex., **benztropina**) são ocasionalmente usados.

A despeito do otimismo do passado, nenhum dos fármacos usados para tratar a DP afeta a progressão da doença. Para revisões gerais das abordagens atuais e futuras, ver Olanow (2004) e Schapira (2009).

LEVODOPA

A **levodopa** é o tratamento de primeira linha para a DP e é combinada com um inibidor da dopa descarboxilase, ou **carbidopa** ou **benserazida**, que reduz a dose necessária em cerca de 10 vezes, e diminui os efeitos adversos periféricos. Ela é bem absorvida no intestino delgado, processo que depende de transporte ativo, embora muito dela seja inativado pela MAO na parede do intestino. A meia-vida plasmática é curta (cerca de 2 h). A conversão da dopamina na periferia, que de outra maneira responderia por cerca de 95% da dose de levodopa e causaria efeitos adversos problemáticos, é amplamente impedida pelo inibidor da dopadescarboxilase. A descarboxilação ocorre rapidamente no interior do cérebro, porque os inibidores da dopadescarboxilase não penetram a barreira hematoencefálica. Não se sabe se o efeito depende de aumento na liberação de dopamina por uns poucos neurônios dopaminérgicos sobreviventes, ou se de uma "inundação" da sinapse com dopamina formada em outro local. Como os agonistas sintéticos da dopamina (ver adiante) são igualmente efetivos, a última explicação é mais provável, e os estudos com animais sugerem que a levodopa pode agir mesmo quando não estejam presentes terminais nervosos dopaminérgicos. Por outro lado, a eficácia terapêutica da levodopa diminui à medida que a doença avança; assim, parte de sua ação pode depender da presença de neurônios dopaminérgicos funcionais. A combinação de levodopa com o inibidor da dopadescarboxilase **entacapona**, um inibidor da catecol-O-metil transferase (COMT) (Cap. 14) para inibir sua degradação, é usada nos pacientes com problemas de flutuações motoras no "final da dose".

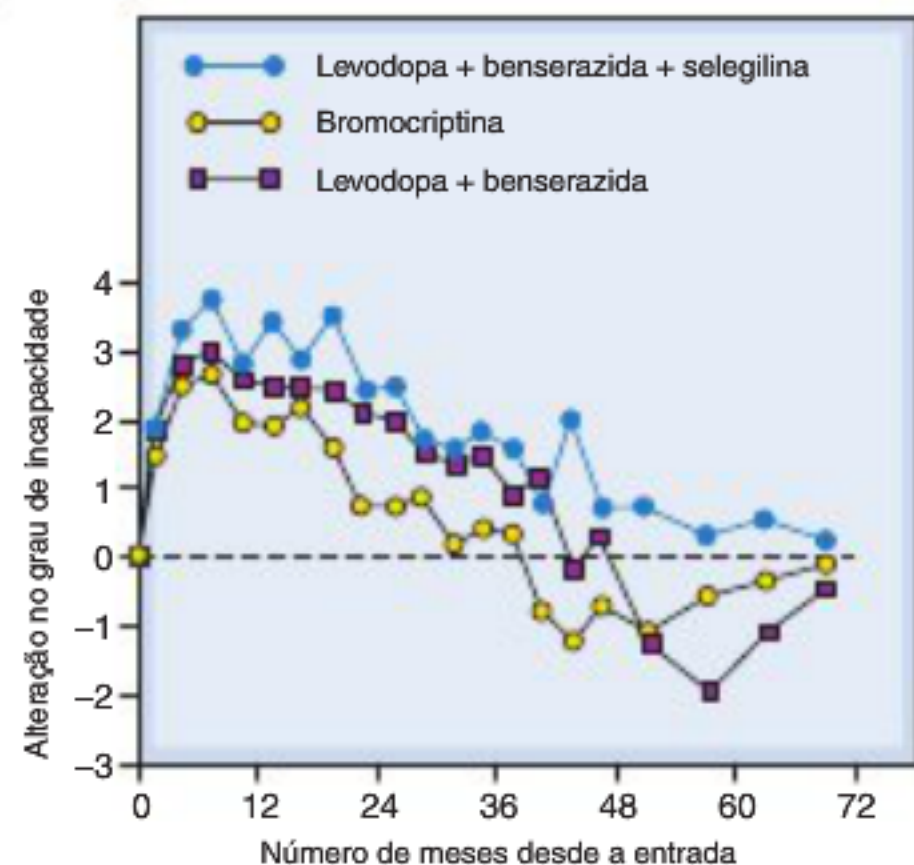


Fig. 39.6 Comparação entre levodopa/benserazida, levodopa/benserazida/selegilina e bromocriptina na progressão dos sintomas da doença de Parkinson. Os pacientes (249-271, em cada grupo de tratamento) foram avaliados com uma escala padrão de grau de incapacidade. Antes do tratamento, a taxa média de declínio foi de 0,7 unidade/ano. Os três tratamentos produziram melhora nos graus iniciais por 2-3 anos, porém o efeito declinou, ou por causa da refratariedade aos fármacos, ou pela progressão da doença. A bromocriptina pareceu levemente menos efetiva que os regimes com levodopa, e houve maior taxa de abandono por causa dos efeitos adversos neste grupo. (De Parkinson's Disease Research Group 1993 Br Med J 307: 469-472.)

Eficácia terapêutica

Cerca de 80% dos pacientes mostram melhora inicial com a levodopa, particularmente da rigidez e da hipocinesia, e cerca de 20% têm restauradas as funções motoras até o normal. Com o tempo, a efetividade da levodopa declina gradualmente (Fig. 39.6). Em um estudo típico com 100 pacientes tratados com levodopa por 5 anos, apenas 34 estavam melhor do que no início do ensaio; 32 pacientes tinham morrido e 21 tinham se retirado do ensaio. É provável que a perda de efetividade reflita principalmente a progressão natural da doença, porém a infrarregulação dos receptores e outros mecanismos compensatórios podem também contribuir. Não há evidências de que a levodopa pode de fato acelerar o processo neurodegenerativo pela superprodução de dopamina, como se suspeitou em bases teóricas (ver anteriormente). De maneira geral, a levodopa aumenta a expectativa de vida dos pacientes com DP, provavelmente como resultado da melhora da função motora, embora alguns sintomas (p. ex., disfagia, declínio cognitivo) não apresentem melhoras.

Efeitos adversos

Existem dois tipos principais de efeitos adversos:

1. Movimentos involuntários de contorção (discinesia), que não aparecem inicialmente, porém desenvolvem-se na maioria dos pacientes depois de 2 anos do início do tratamento com levodopa. Esses movimentos afetam usualmente a face e os membros, e podem tornar-se muito graves. Eles ocorrem no momento do pico do efeito terapêutico, e a margem entre o benefício e o efeito discinético torna-se progressivamente mais estreita. A levodopa é de ação curta, e a flutuação da concentração plasmática do fármaco pode favorecer o desenvolvimento das discinesias, uma vez que os agonistas da dopamina com ação mais prolongada são menos problemáticos nesse aspecto.
2. Rápidas flutuações no estado clínico, em que a hipocinesia e a rigidez podem subitamente piorar por período de alguns minutos a algumas horas e, em seguida, melhorar novamente. Esse “efeito liga-desliga” (*on-off*) não é visto nos pacientes com DP não tratada, ou com outros fármacos anti-DP. O “efeito desliga” (*off*) pode ser tão súbito que o paciente para durante a deambulação e se sente preso naquele lugar, ou fica incapacitado de levantar de uma cadeira, tendo se sentado normalmente alguns momentos antes. Assim como as discinesias, o problema parece refletir a flutuação da concentração plasmática da levodopa, e sugere-se que, à medida que a doença avança, a capacidade dos neurônios de armazenar dopamina é perdida, de forma que o benefício terapêutico da levodopa depende cada vez mais da formação contínua de dopamina extraneuronal, o que exige suprimento contínuo de levodopa. O uso de preparações com liberação sustentada ou a coadministração de inibidores da COMT, como a entacapona (ver anteriormente), podem ser feitos para contrabalançar as flutuações na concentração plasmática de levodopa.

Além desses efeitos adversos de desenvolvimento lento, a levodopa produz vários efeitos agudos, que são experimentados pela maioria dos pacientes no início, porém tendem a desaparecer depois de algumas semanas. Os principais são os seguintes:

- Náusea e anorexia. A **domperidona**, um agonista da dopamina que atua na zona do gatilho do quimiorreceptor (onde a barreira hematoencefálica é permeável), porém não tem acesso aos núcleos da base, pode ser útil para evitar esse efeito.
- Hipotensão. A hipotensão postural é um problema em alguns pacientes.
- Efeitos psicológicos. A levodopa, aumentando a atividade da dopamina no cérebro, pode produzir uma

síndrome esquizofrenia-símile (Cap. 45), com delírios e alucinações. Mais comumente, em cerca de 20% dos pacientes, ela causa confusão, desorientação, insônia ou pesadelos.

AGONISTAS DA DOPAMINA

Dois fármacos antigos, **bromocriptina** e **pergolida**, são derivados dos alcaloides do *ergot* ativos oralmente que agem sobretudo nos receptores D₁ e D₂ (Cap. 38). A bromocriptina, que inibe a liberação de prolactina pela adeno-hipófise, foi inicialmente introduzida para o tratamento da galactorreia e da ginecomastia (Cap. 32). Apesar de ser eficaz no controle dos sintomas da DP, sua utilidade é limitada pelos efeitos adversos, principalmente náusea e êmese, e sonolência. Também se acredita que a pergolida possa causar doença da valva cardíaca. Essas desvantagens levaram à sua substituição pelos compostos não *ergot*, **pramipexol** e **ropinirol**, que são seletivos para D_{2/3} e mais bem tolerados, e não mostram flutuações na eficácia associada à levodopa. Entretanto, eles causam sonolência e algumas vezes alucinações, e evidências recentes sugerem que eles podem levar à predisposição de comportamento compulsivo, como vício em apostas,⁶ em alimentos e excesso sexual, relacionado com a função de “recompensa” da dopamina (Cap. 48).

Uma desvantagem dos atuais agonistas da dopamina é a sua curta meia-vida plasmática (6-8 h), necessitando dosagem três vezes por dia, embora formulações de liberação lenta diária estejam disponíveis.

A **rotigotina** é um agente mais novo, entregue como adesivo transdérmico, com eficácia e efeitos adversos similares.

A **apomorfina**, administrada como injeção, algumas vezes é utilizada para controlar o “efeito desliga” com a levodopa. Devido à sua potente ação emética, deve ser combinada com um fármaco antiemético oral. Apresenta outros efeitos adversos graves (alterações de humor e comportamentais, disritmias cardíacas e hipotensão) e é a última escolha, caso todos os outros fármacos falhem.

INIBIDORES DA MAO-B

A **seleginina** é inibidor seletivo para a MAO-B,⁷ que não tem os efeitos periféricos adversos dos inibidores não seletivos da MAO usados para tratar a depressão (Cap. 46) e, em contraste com eles, não provoca a “reação ao queijo” ou interage tão frequentemente com outros fármacos. A inibição da MAO-B protege a dopamina da degradação intraneuronal e foi inicialmente usada como adjunto da levodopa. Os ensaios clínicos de longo prazo mostraram que a combinação de seleginina e levodopa era mais efetiva que a levodopa sozinha para o alívio dos sintomas e prolongamento da vida. O reconhecimento do papel da MAO-B na neurotoxicidade (ver anteriormente) sugeriu que a seleginina podia ser neuroprotetora, em vez de meramente reforçar a ação da levodopa, porém isso não é sustentado pelos estudos clínicos. Um ensaio clínico em larga escala (Fig. 39.6) não mostrou diferenças quando a seleginina foi adicionada ao tratamento com levodopa/benserazida. A seleginina é metabolizada a anfetamina, e algumas vezes causa excitação, ansiedade e insônia. A **rasagilina**, um fármaco muito semelhante, não apresenta esse efeito adverso,

⁶Em 2008, um demandante recebeu indenização de 8,2 milhões de dólares pelo Supremo Tribunal Americano, por ter se tornado um apostador compulsivo (e perdido todo o seu dinheiro), após usar o pramipexol para tratamento de DP – um efeito adverso que a companhia farmacêutica estava ciente.

⁷A MAO-B, no cérebro, encontra-se localizada principalmente nas células da glia, e também nos neurônios 5-HT (embora, surpreendentemente, não pareça ser expressada nos neurônios dopaminérgicos).

e um teste recente (Olanow *et al.*, 2009) sugere que pode, de alguma forma, retardar a progressão da doença, assim como aliviar os sintomas.

OUTROS FÁRMACOS USADOS NA DOENÇA DE PARKINSON

Amantadina

▼ A amantadina foi introduzida como fármaco antiviral, e foi descoberta por acidente, em 1969, que ela era benéfica na DP. Muitos possíveis mecanismos para sua ação foram sugeridos com base na evidência neuroquímica de aumento na liberação de dopamina, inibição da captação de amina ou ação direta nos receptores de dopamina. A maioria dos autores sugere, agora, embora sem muita convicção, que o aumento na liberação de dopamina é primariamente responsável por seus efeitos clínicos.

A amantadina é menos efetiva que a levodopa ou que a bromocriptina, e sua ação declina com o tempo. Seus efeitos adversos são consideravelmente menos graves, embora qualitativamente similares aos da levodopa.

Antagonistas da acetilcolina

▼ Por mais de 1 século, até que a levodopa fosse descoberta, a atropina e os fármacos relacionados eram a forma de tratamento da DP. Os receptores muscarínicos da acetilcolina exercem efeito inibitório nos terminais nervosos dopaminérgicos, cuja supressão compensa a falta de dopamina. Os efeitos adversos dos antagonistas muscarínicos — boca seca, constipação, comprometimento da visão, retenção urinária — são problemáticos, e eles agora são raramente usados, exceto para tratar os sintomas parkinsonianos nos pacientes que recebem fármacos antipsicóticos (que são antagonistas da dopamina e assim anulam o efeito da L-dopa; Cap. 45).

TRANSPLANTE NEURAL E ESTIMULAÇÃO CEREBRAL

▼ A doença de Parkinson foi a primeira doença neurodegenerativa na qual o transplante neural foi tentado, em 1982, em meio a grande publicidade. Várias abordagens com transplantes foram tentadas, baseadas na injeção de células fetais dissociadas (neuroblastos) diretamente no estriado. Os ensaios clínicos nos pacien-

tes com DP (Björklund & Lindvall, 2000; Barker & Rosser, 2001) envolveram principalmente injeção de neurônios do mesencéfalo de fetos humanos abortados. Mostrou-se que tais transplantes são capazes de sobreviver e estabelecer conexões dopaminérgicas funcionais e produzir benefício clínico em muitos casos (Lindvall & Kokaia, 2009). Alguns pacientes, no entanto, desenvolveram sérias discinesias, possivelmente pela superprodução de dopamina. Ainda não se sabe se as células transplantadas se mostrarão vulneráveis ao processo neurodegenerativo responsável pela morte dos neurônios dopaminérgicos residentes. O uso de material fetal é, com certeza, bastante difícil (usualmente, células de cinco ou mais fetos são necessárias para um transplante), e as esperanças para o futuro repousam principalmente na possibilidade de se desenvolverem transplantes de células-tronco (Lindvall & Kokaia, 2009).

A estimulação elétrica do núcleo subtalâmico com eletrodos implantados (os quais inibem a atividade neural, equivalente à remoção reversível) é utilizada em casos graves, e pode melhorar a disfunção motora na DP, porém não melhora os sintomas cognitivos ou outros (Benabid *et al.*, 2009).

DOENÇA DE HUNTINGTON

▼ A doença de Huntington (DH) é uma alteração hereditária (autossômica dominante) que resulta em degeneração cerebral progressiva, começando na idade adulta e causando rápida deterioração e morte. Assim como a demência, ela causa sintomas motores graves na forma de movimentos involuntários de contorção, que são altamente incapacitantes. Ela é a mais comum de um grupo chamado de doenças neurodegenerativas por *repetição de trinucleotídeos*, associados à expansão do número de repetições da sequência CAG em genes específicos, e por isso o número (50 ou mais) de resíduos consecutivos de N-terminal da glutamina na proteína expressada (Walker, 2007). Quanto maior o número de repetições, mais precoce o aparecimento dos sintomas. A proteína codificada pelo gene da DH, *huntingtina*, que normalmente possui cadeia de menos de 30 resíduos de glutamina, é uma proteína citosólica solúvel, de função desconhecida, encontrada em todas as células. A DH desenvolve-se quando a proteína mutante contém 40 ou mais repetições. As longas cadeias de poliglutamina (poli-Gln) reduzem a solubilidade da huntingtina e favorecem a formação de agregados, os quais são formados por fragmentos N-terminais proteolíticos, que incluem as regiões de poli-Gln. Assim como na DA e na DP, a agregação provavelmente é responsável pela perda neuronal, que afeta principalmente o córtex e o estriado, resultando em demência progressiva e em movimentos abruptos (coreiformes) involuntários e graves. Os estudos com cérebros *post-mortem* mostraram que o conteúdo de dopamina do estriado estava normal ou levemente aumentado, enquanto havia redução de 75% na atividade da ácido glutâmico descarboxilase, a enzima responsável pela síntese de GABA (Cap. 37). Acredita-se que a perda da inibição mediada pelo GABA nos núcleos da base produz hiperatividade nas sinapses dopaminérgicas, de forma que a síndrome é, em alguns aspectos, imagem em espelho da DP (Fig. 39.4). Os efeitos dos fármacos que influenciam a transmissão dopaminérgica são correspondentemente os opostos dos que são observados na DP, com os antagonistas da dopamina sendo efetivos na redução dos movimentos involuntários, enquanto fármacos como a levodopa e a bromocriptina provocam piora do quadro. Os fármacos usados para aliviar os sintomas motores incluem a **tetrabenazina** (inibidor do transporte vesicular de monoamina; Cap. 14), que reduz o armazenamento de dopamina, antagonistas da dopamina, como a **clorpromazina** (Cap. 45), e o agonista do GABA, **baclofeno** (Cap. 37). Estes não afetam a demência ou retardam a evolução da doença, e é possível que os fármacos que inibem a excitotoxicidade, ou possivelmente os procedimentos de transplante neural, quando se tornarem disponíveis (ver anteriormente), mostrem-se úteis.

Fármacos usados na doença de Parkinson

- Os fármacos agem contrabalançando a deficiência de dopamina nos núcleos da base ou bloqueando os receptores muscarínicos. Nenhum dos fármacos disponíveis afeta a neurodegeneração subjacente.
- Os fármacos incluem:
 - **levodopa** (precursor da dopamina; Cap. 14), administrada com um inibidor da dopa descarboxilase periférica (p. ex., **carbidopa**) para minimizar os efeitos adversos; às vezes, um inibidor da catecol-O-metil transferase (p. ex., **entacapona**) também é administrado, especialmente para os pacientes com flutuações motoras no "final da dose".
 - agonistas do receptor da dopamina (**pramipexol**, **ropinirol**, **rotigotina**, **bromocriptina**). O rotigotina está disponível como adesivo dérmico.
 - inibidor da monoamino-oxidase B (**selegilina**, **rasagilina**)
 - **amantadina** (que pode reforçar a liberação de dopamina)
 - **benztropina** (antagonista do receptor muscarínico, usado para o parkinsonismo causado pelos fármacos antipsicóticos).
- Neurotransplante, ainda em fase experimental, pode ser eficaz, porém os resultados são variáveis, e pode ocorrer discinesia de desenvolvimento lento.

DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS POR PRÍONS

▼ Um grupo de doenças em seres humanos e animais com tipo característico de neurodegeneração, conhecido como *encefalopatia*

espongiforme por causa da aparência vacuolizada do cérebro comprometido, foi recentemente foco de intensa atividade de pesquisa (Collinge, 2001; Prusiner, 2001). Uma característica-chave dessas doenças é que elas são transmissíveis através de um agente infectante, embora não, em geral, através das espécies. O recente ressurgimento do interesse foi desencadeado principalmente pela descoberta de que a forma bovina da doença, encefalopatia espongiforme bovina (EEB), é transmissível aos seres humanos. As diferentes formas humanas de encefalopatia espongiforme incluem a doença de Creutzfeld-Jacob (DCJ) (que não está relacionada com a EEB) e a nova forma variante (vDCJ), que resulta da ingestão ou do contato muito próximo com carne ou tecido humano infectado. Outra forma é o *kuru*, doença neurodegenerativa que afeta as tribos canibais na Papua, Nova Guiné. Essas doenças causam demência progressiva e, às vezes, rápida perda da coordenação motora, para as quais, no momento, não existe tratamento. A *scrapie*, doença comum no carneiro doméstico, é outro exemplo, e pode ter sido a prática de alimentar o gado doméstico com vísceras de carneiro que iniciou uma epidemia de EEB na Inglaterra, durante os anos de 1980, levando ao aparecimento de vDCJ em seres humanos, nos meados dos anos de 1990. Embora a epidemia de EEB tenha sido controlada, há a preocupação de que mais casos humanos possam desenvolver-se na sua sequência, porque o período de incubação — sabidamente longo — não é conhecido.

As doenças por príons são exemplos de doenças com dobramentos proteicos errados (ver anteriormente), nas quais as proteínas príon adotam uma conformação com enoveladuras erradas, que criam agregados insolúveis. O agente infeccioso responsável pelas encefalopatias espongiformes transmissíveis como a vDCJ é, de forma não usual, uma proteína, conhecida como príon. A proteína envolvida (PrP^C) é um constituinte citosólico normal do

cérebro e de outros tecidos, cujas funções não são conhecidas. Como resultado da glicolização alterada, a proteína pode assumir dobramentos proteicos errados, formando uma forma insolúvel de PrP^{Sc}, que tem a capacidade de recrutar moléculas normais de PrP^C para a PrP^{Sc} com dobramentos errados, iniciando assim a reação em cadeia. A PrP^{Sc} — o agente infectante — acumula-se e agrega-se, como fibrilas insolúveis, e é responsável pela neurodegeneração progressiva. Como apoio a esta forma não usual de infectividade, mostrou-se que a injeção de PrP^{Sc} em ratos normais causa encefalopatia espongiforme, enquanto os camundongos sem PrP, que em outros aspectos são bastante normais, são resistentes porque falta o substrato para a geração autocatalítica de PrP^{Sc}. Afortunadamente, a infecção não cruza facilmente as espécies, porque há diferenças entre os genes *PrP* das diferentes espécies. É possível que uma mutação do gene *PrP* no carneiro ou no gado tenha produzido a forma variante que se tornou infectante nos seres humanos.

A cadeia de eventos tem alguma similaridade com a da DA, em que o cérebro acumula a forma anômala de uma proteína expressa normalmente.

Não há ainda tratamento conhecido para esse tipo de encefalopatia, porém experiências em laboratório sugerem que dois fármacos muito familiares, especificamente a **quinacrina** (fármaco antimalárico) e a **clorpromazina** (fármaco antipsicótico amplamente usado; Cap. 45), podem inibir a agregação da PrP^{Sc} nos modelos com camundongos. Ambas estão em investigação no tratamento da DCJ humana. O **polifosfato de pentosano**, um polímero glicosídico que se liga ao PrP e inibe a progressão da doença, quando administrado por injeção intracerebroventricular, em modelos animais, também está sendo testado em humanos. Outras estratégias possíveis, nenhuma ainda testada em pacientes, são discutidas por Mallucci & Collinge (2005).

REFERÊNCIAS E LEITURA ADICIONAL

Mecanismos gerais de neurodegeneração

- Barnham, K.J., Masters, C.L., Bush, A.I., 2004. Neurodegenerative diseases and oxidative stress. *Nat. Rev. Drug Discov.* 3, 205–214. (Uma atualização no modelo de estresse oxidativo para neurodegeneração, incluindo evidências que se baseiam em diferentes modelos de animais transgênicos)
- Bossey-Wetzel, E., Schwarzenbacher, R., Lipton, S.A., 2004. Molecular pathways to neurodegeneration. *Nat. Med.* 10 (Suppl.), S2–S9. (Revisão dos mecanismos moleculares que estão por trás de várias doenças neurodegenerativas crônicas, inclusive daquelas discutidas no capítulo)
- Brunden, K., Trojanowski, J.O., Lee, V.M.-Y., 2009. Advances in Tau-focused drug discovery for Alzheimer's disease and related tauopathies. *Nat. Rev. Drug Discov.* 8, 783–793. (Revisão boa e detalhada sobre o estado atual dos esforços para o desenvolvimento de fármacos direcionados para Tau, com uma avaliação realista dos problemas que têm que ser superados)
- Coyle, J.T., Puttfarcken, P., 1993. Oxidative stress, glutamate and neurodegenerative disorders. *Science* 262, 689–695. (Um bom artigo de revisão)
- Forman, M.S., Trojanowski, J.G., Lee, V.M.-Y., 2004. Neurodegenerative diseases: a decade of discoveries paves the way for therapeutic breakthroughs. *Nat. Med.* 10, 1055–1063. (Revisão geral sobre a patogênese das doenças neurodegenerativas. Apesar do título, não fala muito das abordagens terapêuticas)
- Gross, C.G., 2000. Neurogenesis in the adult brain: death of a dogma. *Nat. Rev. Neurosci.* 1, 67–73.
- Hanger, D.P., Anderton, B.H., Noble, W., 2009. Tau phosphorylation: the therapeutic challenge for neurodegenerative disease. *Trends Mol. Med.* 15, 112–119.
- Okouchi, M., Ekshyyan, O., Maracine, M., Aw, T.Y., 2007. Neuronal apoptosis in neurodegeneration. *Antioxid. Redox. Signal* 9, 1059–1096. (Revisão detalhada que descreve o papel da apoptose, os fatores que a induzem e as possíveis estratégias terapêuticas para preveni-la em diferentes alterações neurodegenerativas)
- Petrozzi, L., Ricci, G., Giglioli, N.J., et al., 2007. Mitochondria and neurodegeneration. *Biosci. Rep.* 27, 87–104. (Resume as evidências para o envolvimento da disfunção mitocondrial nas diferentes doenças neurodegenerativas)
- Stefani, M., Dobson, C.M., 2003. Protein aggregation and aggregate toxicity: new insights into protein folding, misfolding diseases and

biological evolution. *J. Mol. Med.* 81, 678–699. (Excelente artigo de revisão sobre o dobramento incorreto de proteínas como a causa subjacente da doença neurodegenerativa crônica)

Yamada, K., Nabeshima, T., 2000. Animal models of Alzheimer's disease and evaluation of anti-dementia drugs. *Pharmacol. Ther.* 88, 93–113. (Descreve a enfermidade da DA, os modelos transgênicos e outros modelos animais, e as abordagens terapêuticas)

Zhao, C., Deng, W., Gage, F.H., 2008. Mechanisms and functional implications of adult neurogenesis. *Cell* 132, 645–660. (Revisão feita por um dos pioneiros nesse campo controverso. A neurogênese provavelmente contribui para o aprendizado, mas as evidências que implicam o envolvimento no reparo neural são fracas)

Doença de Alzheimer

- Citron, M., 2004. Strategies for disease modification in Alzheimer's disease. *Nat. Rev. Neurosci.* 5, 677–685. (Uma revisão — geralmente otimista — da situação atual das novas estratégias terapêuticas para o tratamento da DA)
- Götz, J., Ittner, L.M., 2008. Animal models of Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Nat. Rev. Neurosci.* 9, 532–544. (Revisão detalhada que foca os modelos transgênicos)
- Rakic, P., 2002. Neurogenesis in the primate cortex: an evaluation of the evidence. *Nat. Rev. Neurosci.* 3, 65–71.
- Schenk, D., Barbour, R., Dunn, W., et al., 1999. Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature* 400, 173–177. (Registro de um experimento engenhoso que poderia ter implicações para o tratamento da DA dos humanos)
- Schwab, C., McGeer, P.L., 2008. Inflammatory aspects of Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders. *J. Alzheimer Dis.* 13, 359–369. (Discute o papel da inflamação na neurodegeneração e reparo)
- Selkoe, D.J., 1997. Alzheimer's disease: genotypes, phenotype and treatments. *Science* 275, 630–631. (Resumo curto, porém informativo, dos atuais avanços na genética da doença de Alzheimer por um dos pioneiros na identificação da hipótese amiloide)
- Selkoe, D.J., 2004. Cell biology of protein misfolding: the examples of Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Nat. Cell Biol.* 6, 1054–1061. (Bom artigo de revisão)
- Selkoe, D.J., Schenk, D., 2003. Alzheimer's disease: molecular understanding predicts amyloid-based therapeutics. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 43, 545–584. (Artigo de revisão abrangente)

Spencer, B., Rockenstein, E., Crews, L., et al., 2007. Novel strategies for Alzheimer's disease treatment. *Exp. Opin. Biol. Ther.* 7, 1853–1867. (Foca as potenciais aplicações para a terapia gênica e outras abordagens biológicas)

Townsend, K.P., Pratico, D., 2005. Novel therapeutic opportunities for Alzheimer's disease: focus on nonsteroidal antiinflammatory drugs. *FASEB J.* 19, 1592–1601. (Discussão dos possíveis alvos farmacológicos para o tratamento da DA, além de estudos com animais e de dados de ensaios clínicos – em sua maioria negativos, até agora)

Weggen, S., Rogers, M., Eriksen, J., 2007. NSAIDs: small molecules for prevention of Alzheimer's disease or precursors for future drug development. *Trends Pharmacol. Sci.* 28, 536–543. (Resume dados relacionados com os efeitos dos AINEs na DA e conclui que mecanismos além da inibição da ciclo-oxigenase possam ser relevantes na busca por novos fármacos anti-DA)

Doença de Parkinson

Barker, R.A., Rosser, A.E., 2001. Neural transplantation therapies for Parkinson's and Huntington's diseases. *Drug Discov. Today* 6, 575–582. (Artigo de revisão informativo e ponderado sobre um tópico controverso)

Benabid, A.L., Chabardes, S., Mitrofanis, J., Pollak, P., 2009. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 8, 67–81. (Revisão sobre o estado atual das técnicas de estimulação cerebral, cujo uso vem aumentando)

Björklund, A., Lindvall, O., 2000. Cell replacement therapies for central nervous system disorders. *Nat. Neurosci.* 3, 537–544. (Revisão otimista escrita pelos pioneiros do campo do transplante neural)

Langston, W.J., 1985. MPTP and Parkinson's disease. *Trends Neurosci.* 8, 79–83. (Relato de fácil leitura sobre a história da MPTP, escrito por seu descobridor)

Lindvall, O., Kokaia, Z., 2009. Prospects of stem cell therapy for replacing dopamine neurons in Parkinson's disease. *Trends Pharmacol. Sci.* 30, 260–267. (Sugere o caminho a ser seguido para o neurotransplante para o tratamento de DP)

Lipton, S.A., Rosenberg, P.A., 1994. Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders. *New Engl. J. Med.* 330, 613–622. (Revisão que destaca o papel central do glutamato na neurodegeneração)

Lotharius, J., Brundin, P., 2002. Pathogenesis of Parkinson's disease: dopamine, vesicles and α -synuclein. *Nat. Rev. Neurosci.* 3, 833–842. (Revisão da patogênese da DP, que ressalta o possível papel da própria dopamina como uma provável fonte de metabólitos neurotóxicos)

Meredith, G.E., Sonsalla, P.K., Chesselet, M.-F., 2008. Animal models of Parkinson's disease progression. *Acta Neuropath.* 115, 185–398. (Revisão útil sobre modelos animais para a DP)

Olanow, C.W., 2004. The scientific basis for the current treatment of Parkinson's disease. *Annu. Rev. Med.* 55, 41–60. (Revisão detalhada do tratamento atual da DP, com base no conhecimento de sua fisiopatologia)

Olanow, C.W., Rascol, O., Hauser, R., et al., 2009. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *New Engl. J. Med.* 359, 1268–1278. (Teste bem conduzido que mostra que a rasagilina pode retardar significativamente a progressão da doença em pacientes com DP precoce)

Schapira, A.H.V., 2009. Neurobiology and treatment of Parkinson's disease. *Trends Pharmacol. Sci.* 30, 41–47. (Revisão curta sobre a fisiopatologia e tratamento da DP, incluindo um índice com os testes recentes)

Acidente vascular cerebral

Besancon, E., Guo, S., Lok, J., Tymianski, M., Lo, E.H., 2008. Beyond NMDA and AMPA glutamate receptors: emerging mechanisms for ionic imbalance and cell death in stroke. *Trends Pharmacol. Sci.* 29, 268–275. (Mais detalhes sobre o modelo de excitotoxicidade descrito neste capítulo)

Dirnagl, U., Iadecola, C., Moskowitz, M.A., 1999. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends Neurosci.* 22, 391–397. (Revisão útil dos mecanismos que estão por trás da lesão neuronal do acidente vascular cerebral)

Green, A.R., 2008. Pharmacological approaches to acute ischaemic stroke: reperfusion certainly, neuroprotection possibly. *Br. J. Pharmacol.* 153 (Suppl. 1), S325–S338. (Atualização sobre os esforços – mal-sucedidos até o momento – de desenvolver agentes neuroprotetores)

Green, A.R., Odergren, T., Ashwood, T., 2003. Animal models of stroke: do they have value for discovering neuroprotective agents? *Trends Pharmacol. Sci.* 24, 402–408. (Artigo que sugere as razões pelas quais a eficácia de um fármaco utilizado em modelos animais não prevê o sucesso desse fármaco na clínica)

Doença de Huntington

Walker, F.O., 2007. Huntington's disease. *Lancet* 369, 218–228. (Revisão geral sobre a genética, patogênese e tratamento da DH)

Doenças por príon

Collinge, J., 2001. Prion diseases of humans and animals: their causes and molecular basis. *Annu. Rev. Neurosci.* 24, 519–550. (Artigo de revisão útil)

Mallucci, G., Collinge, J., 2005. Rational targeting for prion therapeutics. *Nat. Rev. Neurosci.* 6, 23–34. (Revisão realista das possíveis abordagens para o tratamento das doenças causadas por príons; um problema muito difícil sem nada em vista ainda)

Prusiner, S.B., 2001. Neurodegenerative disease and prions. *New Engl. J. Med.* 344, 1544–1551. (Artigo de revisão geral escrito pelo descobridor dos príons)

Agentes anestésicos gerais

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Os anestésicos gerais são usados para que os pacientes tenham perda da consciência e não respondam aos estímulos dolorosos durante os procedimentos cirúrgicos. Eles são administrados sistemicamente e exercem seus principais efeitos no sistema nervoso central (SNC), em contraste aos anestésicos locais (Cap. 42). Embora hoje os usemos quase sem pensar, os anestésicos gerais são os fármacos que pavimentaram o caminho para a cirurgia moderna. Sem eles, muito da medicina atual seria impossível.

Neste capítulo, descrevemos a farmacologia dos principais agentes em uso atualmente, que se enquadram em dois grupos importantes: agentes intravenosos e agentes inaláveis (gases e líquidos voláteis). Informações detalhadas sobre a farmacologia clínica e uso dos agentes anestésicos podem ser encontradas nos livros-texto especializados (p. ex., Aitkinhead *et al.*, 2006).

INTRODUÇÃO

Somente após a descoberta dos agentes anestésicos inalatórios, em 1846, é que a maioria das operações cirúrgicas se tornou uma possibilidade prática. Até aquele tempo, os cirurgiões confiavam em serem capazes de operar pacientes em contenção e com grande velocidade, e a maioria das cirurgias eram amputações.

▼ O uso do **óxido nitroso** para aliviar a dor da cirurgia foi sugerido por Humphrey Davy, em 1800. Ele foi a primeira pessoa a produzir o óxido nitroso e testou seus efeitos em vários indivíduos, inclusive em si mesmo e no Primeiro Ministro, observando que o fármaco causava euforia, analgesia e perda da consciência. O uso do óxido nitroso, rotulado como “gás hilariante”, tornou-se entretenimento popular e chegou ao conhecimento de um dentista americano, Horace Wells, que teve um dente extraído sob a influência desse gás, enquanto ele mesmo apertava a bolsa de inalação. O éter também ganhou publicidade, inicialmente com pouca reputação, através da vulgarização das “farras do éter”, em que este era usado para produzir euforia entre os convidados. William Morton, também dentista e estudante da Escola de Medicina de Harvard, usou-o com sucesso para extrair um dente, em 1846, e, em seguida, sugeriu para Warren, o ilustre cirurgião chefe do Massachusetts General Hospital, que ele deveria administrá-lo em uma das suas operações. Warren concordou, com relutância, e, em 16 de outubro de 1846, uma grande audiência reuniu-se na principal sala de operações;¹ depois de alguma confusão preliminar, a demonstração de Morton foi um sucesso espetacular. “Cavaleiros, isto não é uma fraude” foi o comentário mais gracioso que Warren conseguiu fazer para a audiência reunida.

No mesmo ano, James Simpson, Professor de Obstetrícia na Universidade de Edimburgo, usou clorofórmio para aliviar a

dor do parto, atraindo para si denúncias ferozes do clero; um deles escreveu:

“O clorofórmio é uma isca de Satã, oferecendo-se, aparentemente, para abençoar as mulheres; porém, no final ele vai endurecer a sociedade e roubar de Deus os profundos e sinceros gritos de ajuda, que surgem nos momentos problemáticos.”

A oposição foi efetivamente silenciada em 1853, quando a Rainha Vitória deu à luz sua sétima criança sob a influência do clorofórmio, e o procedimento se tornou conhecido como *anesthésie à la reine*.

MECANISMO DE AÇÃO DOS FÁRMACOS ANESTÉSICOS

Ao contrário da maioria dos fármacos, os anestésicos, que incluem substâncias tão diversas quanto gases simples (p. ex., **óxido nitroso** e **xenônio**), hidrocarbonetos halogenados (p. ex., **isoflurano**), barbitúricos (p. ex., **tiopental**) e esteroides (p. ex., **alfaxalona**), não pertencem a uma classe química reconhecível. Inicialmente, parecia que a forma e a configuração eletrônica das moléculas eram relativamente sem importância, e a ação farmacológica necessitava apenas que a molécula possuísse certas propriedades físico-químicas. As teorias iniciais, particularmente a teoria lipídica (ver adiante), baseavam-se, portanto, em ideias físico-químicas bastante gerais. Atualmente, nós sabemos muito mais sobre como os diferentes anestésicos interagem com as proteínas da membrana neuronal, e chegamos à conclusão de que existem inúmeros mecanismos através dos quais a anestesia pode ser produzida, e que diferentes anestésicos funcionam através de diferentes mecanismos.

À medida que a concentração do anestésico aumenta, a mudança entre estar consciente e inconsciente ocorre com diferença muito pequena de dosagem (aproximadamente 0,2 de uma unidade logarítmica). Esta é uma curva dose-resposta muito mais íngreme que a observada com os fármacos que interagem como antagonistas ou agonistas sobre os receptores clássicos (Cap. 2).

SOLUBILIDADE LIPÍDICA

Overton e Meyer, na virada do século XX, mostraram a íntima relação entre a potência anestésica e a solubilidade lipídica em um grupo diverso de compostos orgânicos simples e não reativos, que foram testados para sua capacidade de imobilizar girinos. Isso levou a uma teoria audaciosa, formulada por Meyer em 1937: “A narcose começa quando qualquer substância indiferente quimicamente tenha alcançado determinada concentração molar nos lipídeos da célula.”

A relação entre a atividade anestésica e a solubilidade lipídica foi repetidamente confirmada. A potência anestésica nos seres humanos é usualmente expressa como concentração alveolar mínima (CAM), a quantidade necessária para abolir a resposta à incisão cirúrgica em 50% dos indivíduos. A Figura 40.1 mostra a correlação entre a CAM (inversamente proporcional à potência) e a solubilidade lipídica, expressa como coeficiente de partição óleo:água, para ampla gama de anestésicos inalatórios. Os estudos de Overton-Meyer não sugeriram qualquer mecanismo em particular, porém revelaram impressionante correlação que qualquer teoria da anestesia tem de considerar. Presumiu-se que a

¹Agora preservada como o Ether Dome, uma peça de museu no Massachusetts General Hospital.

partição óleo:água fizesse a previsão da partição nas membranas lipídicas, consistentemente com a sugestão de que a anestesia resulta de alteração da função da membrana.

Não é explicado como a simples introdução de uma molécula estranha inerte na dupla camada lipídica pode causar tal distúrbio funcional. Dois possíveis mecanismos, especificamente a expansão do volume e o aumento da fluidez da membrana, foram sugeridos e testados experimentalmente, mas ambos estão agora muito desacreditados (Halsey, 1989; Little, 1996), e a atenção desviou-se dos

lipídeos para as proteínas, sendo a correlação da potência com a solubilidade lipídica explicada pela ligação das moléculas do anestésico aos bolsões hidrofóbicos dentro de alvos proteicos específicos na membrana.

EFEITOS NOS CANAIS IÔNICOS

Após os estudos iniciais, que demonstraram que os anestésicos podem ligar-se a diferentes proteínas, assim como a lipídeos, foi descoberto que os anestésicos alteram diferentes tipos de canais iônicos (Rudolph & Antkowiak, 2004; Franks, 2008). Para a maioria dos anestésicos, não existem antagonistas competitivos conhecidos, portanto é negado esse enfoque para identificar os sítios de ação. Assim, o principal critério para a identificação de possíveis mecanismos de ação dos anestésicos gerais é que, para que um efeito seja relevante nas ações anestésica ou analgésica desses agentes, ele precisa ocorrer em concentrações terapeuticamente relevantes.

Receptores GABA_A. Praticamente todos os anestésicos (com exceção do **ciclopropano**, **cetamina** e **xenônio**) potencializam a ação do GABA sobre o receptor GABA_A. Como descrito em detalhes no Capítulo 37, os receptores GABA_A são canais ativados por ligantes de Cl⁻, formados por até cinco subunidades (geralmente compreendendo duas α , duas β e uma subunidade γ ou δ). Os anestésicos podem ligar-se aos bolsões hidrofóbicos dentro de diferentes subunidades do receptor GABA (Fig. 40.2).

Mutações específicas na sequência de aminoácidos da subunidade α inibem as ações dos anestésicos voláteis, mas não aquelas dos anestésicos intravenosos, enquanto mutações da subunidade β inibem tanto os anestésicos voláteis quanto os intravenosos (Franks, 2008). Isso sugere que os anestésicos voláteis podem ligar-se em uma interface entre as subunidades α e β (análogos aos benzodiazepínicos que se ligam em uma interface entre as subunidades α e γ/δ ; Cap. 37), enquanto os anestésicos intravenosos ligam-se somente à subunidade β . Outro nível de complexidade surgiu devido aos diferentes subtipos de cada subunidade (Cap. 37). As

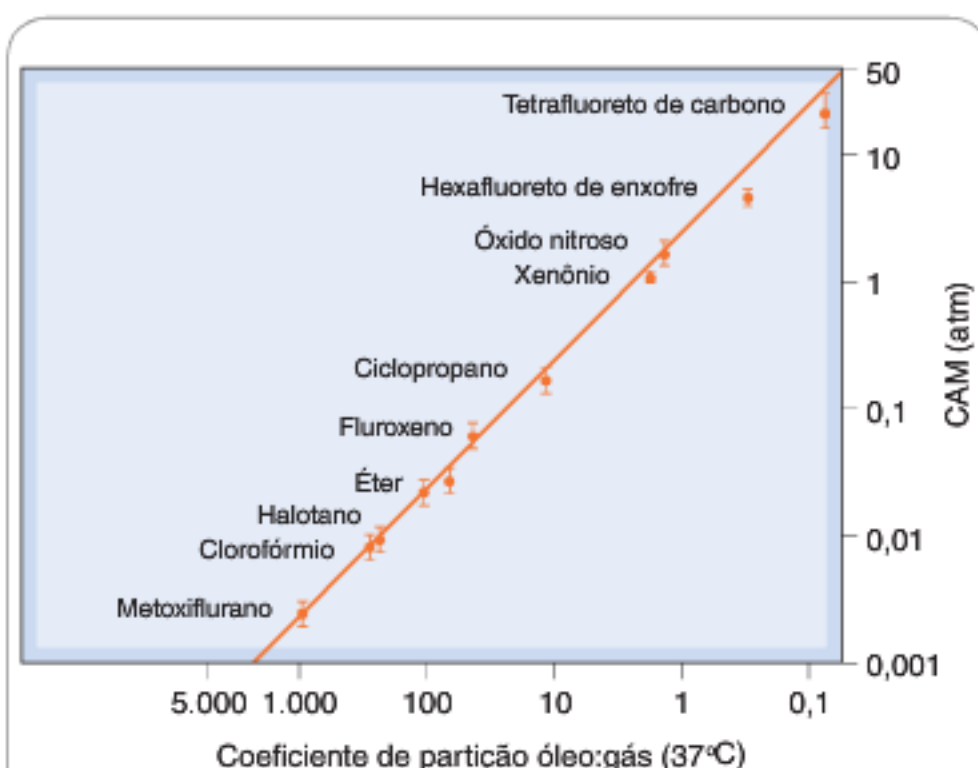


Fig. 40.1 Correlação da potência anestésica com o coeficiente de partição óleo:gás. A potência anestésica nos seres humanos é expressa como a pressão parcial alveolar mínima (CAM) necessária para produzir anestesia cirúrgica. Há íntima relação com a solubilidade lipídica, expressa como o coeficiente de partição óleo:gás. (De: Halsey, 1989.)

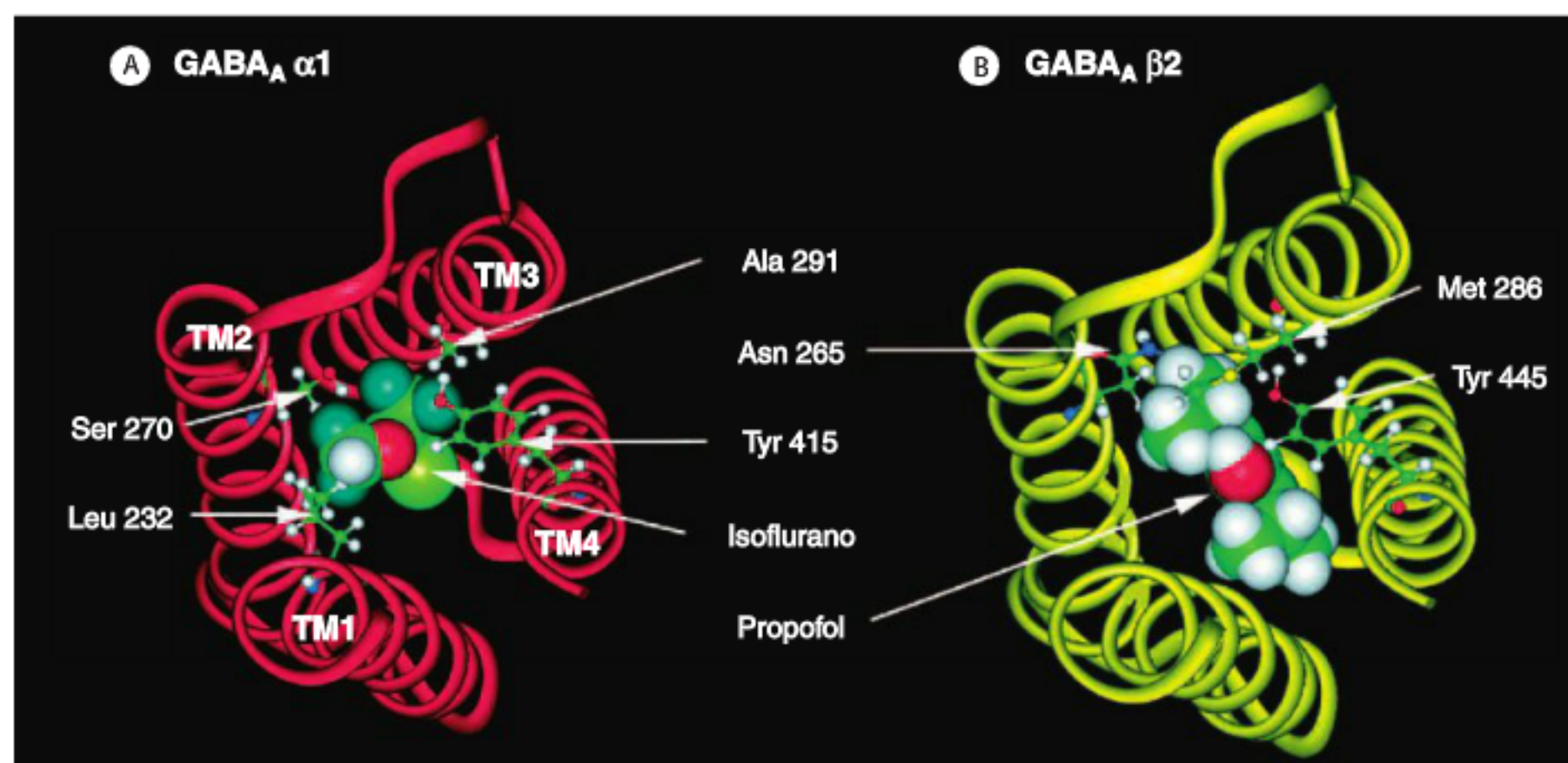


Fig. 40.2 Possíveis sítios de ligação dos anestésicos nas subunidades dos receptores GABA_A. [A] O modelo da subunidade $\alpha 1$ do receptor GABA_A com os aminoácidos que formam o sítio de ligação (Leu 232, Ser 270, Ala 291 e Tyr 415) ilustrados no formato bola-e-bastão. A molécula de isoflurano é mostrada associada ao possível sítio de ligação. As α -hélices transmembranas (TM) são numeradas de 1-4. [B] O modelo da subunidade $\beta 2$ do receptor GABA_A com Asn 265, Met 286 e Tyr 445 ilustrados no formato bola-e-bastão. Uma molécula de propofol é mostrada associada ao possível sítio de ligação. (Reproduzido com a permissão de Hemmings H C et al. 2005 Trends Pharmacol Sci 26: 503-510.)

composições das diferentes subunidades dão origem a sutis diferentes subtipos do receptor GABA_A. Recentemente, percebeu-se que os receptores GABA_A agrupados na sinapse apresentam diferentes propriedades farmacológicas e cinéticas daqueles que estão distribuídos em outros lugares da célula (receptores extrassinápticos; Cap. 4). Os anestésicos parecem apresentar maior efeito potencializador sobre esses receptores GABA_A extrassinápticos.

Canais de K⁺ com domínio de dois poros. Eles pertencem à família de “retaguarda” dos canais de K⁺ que modulam a excitabilidade neuronal. São formações homoméricas ou heteroméricas de uma família de subunidades estruturalmente relacionadas (ver Cap. 4 e Bayliss & Barrett, 2008). Os canais que possuem as subunidades TREK1, TREK2, TASK1, TASK3 ou TRESK podem ser diretamente ativados por baixas concentrações de anestésicos gasosos e voláteis, reduzindo, assim, a excitabilidade da membrana (Franks, 2008). Isso pode contribuir para os efeitos analgésicos, hipnóticos e imobilizantes desses agentes. Os canais de K⁺ com dois poros não parecem ser afetados pelos anestésicos intravenosos.

Receptores NMDA. O glutamato, principal neurotransmissor excitatório no SNC, ativa três principais classes de receptores ionotrópicos — AMPA, cainato e NMDA (Cap. 37). Os receptores NMDA são um importante sítio de ação para os anestésicos como o **óxido nítrico**, o **xenônio** e a **cetamina**, os quais atuam, através de diferentes vias, para reduzir as respostas mediadas pelos receptores NMDA. O xenônio parece inibir os receptores NMDA através da competição com a glicina pelo seu sítio regulatório nesse receptor, enquanto a cetamina bloqueia o poro do canal (Cap. 37). Outros anestésicos inalatórios podem também exercer efeitos em outras proteínas, como o receptor GABA_A.

Outros canais iônicos. Os anestésicos podem também exercer ações em outros canais ativados por ligantes, incluindo os receptores de glicina, nicotínicos e da 5-hidroxitriptamina, assim como nos canais de K⁺ cíclicos ativados por nucleotídeos. Alguns anestésicos gerais inibem certas subunidades dos canais de Na⁺ ativados por voltagem. A inibição dos canais de Na⁺ pré-sinápticos pode aumentar a inibição da liberação do transmissor nas sinapses excitatórias. Para mais informações, ver Hemmings *et al.* (2005) e Franks (2008).

Pode ser demasiadamente simplista pensar que cada anestésico apresenta somente um mecanismo de ação: como Little (1996) enfatizou, os anestésicos diferem em suas ações e afetam a função celular de diferentes maneiras, portanto, a existência de mecanismo único, provavelmente, não é suficiente.

Revisões abrangentes sobre as ações celulares e moleculares dos anestésicos gerais podem ser encontradas em Schüttler & Schwilden, 2008.

EFITOS NO SISTEMA NERVOSO

Ao nível celular, os efeitos dos anestésicos são para aumentar a inibição tônica (através da potencialização das ações de GABA), reduzir a excitação (abrindo os canais de K⁺) e inibir a transmissão sináptica excitatória (através da depressão da liberação do transmissor e da inibição dos canais iônicos ativados por ligantes). Os efeitos sobre a condução axonal são relativamente pequenos.

O estado de anestesia compreende vários componentes, incluindo *inconsciência*, perda dos reflexos (*relaxamento muscular*) e *analgesia*. Muito esforço foi feito para identificar as regiões do cérebro nas quais os anestésicos agem para produzir esses efeitos. As regiões mais sensíveis parecem ser a formação reticular mesencefálica, os núcleos de distribuição sensitivos talâmicos e, em menor proporção, partes do córtex. A inibição dessas regiões resulta em inconsciência e analgesia. Alguns anestésicos — particularmente os anestésicos voláteis — causam inibição em nível medular, produzindo perda das respostas reflexas aos estímulos dolorosos, embora, na prática, fármacos bloqueadores neuromusculares (Cap. 13) sejam usados como adjuvantes para produzir relaxamento muscular, em vez de se confiar apenas nos anestésicos. Os anestésicos, mesmo em baixas concentrações, causam amnésia de curto prazo. É provável que a interferência com a função do hipocampo produza esse efeito, porque o hipocampo está envolvido na memória de curto prazo, e certas sinapses hipocámpais são altamente suscetíveis à inibição pelos anestésicos.

À medida que a concentração do anestésico é aumentada, todas as funções cerebrais são progressivamente afetadas, incluindo o controle motor e a atividade reflexa, a respiração e a regulação autônoma. Portanto, não é possível identificar um “local-alvo” crítico no cérebro responsável por todos os fenômenos da anestesia.

Concentrações elevadas de qualquer anestésico geral afetam todas as partes do SNC, causando inibição profunda, a qual, na ausência de respiração artificial, leva à morte por insuficiência respiratória. A margem entre a anestesia cirúrgica e a depressão respiratória e circulatória potencialmente fatal é bastante estreita, exigindo monitoração cuidadosa pelo anestesista e ajuste do nível da anestesia.

EFITOS NOS SISTEMAS CARDIOVASCULAR E RESPIRATÓRIO

A maioria dos anestésicos diminui a contratilidade cardíaca, porém seus efeitos sobre o débito cardíaco e a pressão sanguínea variam por causa das ações concomitantes no sistema nervoso simpático e no músculo liso vascular. O **isoflurano** e outros anestésicos halogenados inibem o fluxo simpático, reduzem o tônus arterial e venoso e, portanto, reduzem a pressão arterial e venosa. Em contraste, o **óxido nítrico** e a **cetamina** aumentam a descarga simpática e a concentração plasmática de norepinefrina e, se usados só, aumentam a frequência cardíaca e mantêm a pressão sanguínea.

Muitos anestésicos, especialmente o **halotano**, causam extrassístoles ventriculares. Esse mecanismo envolve a sensibilização à epinefrina. A monitoração eletrocardiográfica mostra que batimentos extrassistólicos ocorrem comumente em pacientes anestesiados, sem prejuízo para o paciente. Se a secreção de catecolamina for excessiva, entretanto (de modo exuberante no feocromocitoma, Cap. 14), há o risco de precipitação de fibrilação ventricular.

Com exceção do óxido nítrico, cetamina e xenônio, todos os anestésicos deprimem a respiração e aumentam a P_{CO₂} arterial. O óxido nítrico possui efeito muito menor, em parte

Teorias da anestesia



- Compostos muito simples e não reativos produzem efeitos narcóticos; o exemplo extremo é o gás inerte xenônio.
- A potência anestésica está intimamente correlacionada com a solubilidade lipídica (correlação de Overton-Meyer), e não com a estrutura química.
- As teorias iniciais da anestesia postulavam a interação com a camada lipídica dupla da membrana. Os trabalhos recentes favorecem a interação com canais iônicos de membrana.
- A maioria dos anestésicos reforça a atividade dos receptores inibitórios GABA_A. Outros importantes efeitos são a ativação de uma subfamília de canais de potássio (os canais de K⁺ com domínio de dois poros) e a inibição de receptores NMDA excitatórios.

Efeitos farmacológicos dos agentes anestésicos



- A anestesia envolve três principais alterações neurofisiológicas: inconsciência, perda da resposta aos estímulos dolorosos e perda dos reflexos.
- Em doses supra-anestésicas, todos os agentes anestésicos podem causar morte por perda dos reflexos cardiovasculares e paralisia respiratória.
- Em nível celular, os agentes anestésicos afetam a transmissão sináptica e a excitabilidade neuronal, em vez da condução axonal. A transmissão inibitória mediada pelo GABA é reforçada pela maioria dos anestésicos. A liberação de transmissores excitatórios e a resposta dos receptores pós-sinápticos são inibidas.
- Embora todas as partes do sistema nervoso sejam afetadas pelos agentes anestésicos, os principais alvos parecem ser o córtex, o tálamo, o hipocampo, a formação reticular do mesencéfalo e a medula espinal.
- A maioria dos agentes anestésicos (com exceção de **cetamina**, **óxido nítrico** e **xenônio**) produz efeitos neurofisiológicos similares e diferem, principalmente, com respeito às suas propriedades farmacocinéticas e à toxicidade.
- A maioria dos agentes anestésicos causa depressão cardiovascular pelos efeitos no miocárdio e nos vasos sanguíneos, bem como no sistema nervoso. Os agentes anestésicos halogenados têm a probabilidade de causar arritmias cardíacas, acentuadas pelas catecolaminas circulantes.

porque sua menor potência previne a indução de anestesia muito profunda. Alguns anestésicos inalatórios são pungentes, particularmente o **desflurano**, que tende a causar tosse, laringoespasma e broncoespasmo e, portanto, não é utilizado para a indução da anestesia, mas somente para sua manutenção.

AGENTES ANESTÉSICOS INTRAVENOSOS

Até mesmo o mais rapidamente ativo dos anestésicos inalatórios, como o **óxido nítrico**, demora alguns minutos para atuar e causa um período de excitação antes que a anestesia seja induzida. Os anestésicos intravenosos atuam de maneira mais rápida, produzindo inconsciência em aproximadamente 20 segundos, assim que o fármaco chega ao cérebro a partir do local da injeção. Esses fármacos (p. ex., **propofol**, **tiopental** e **etomidato**) são normalmente utilizados para indução da anestesia. São preferidos por muitos pacientes, pois a injeção geralmente não representa a ameaça de uma máscara facial em um indivíduo apreensivo. Com o **propofol**, a recuperação também é rápida, devido à sua rápida metabolização.

Embora muitos anestésicos intravenosos não sejam adequados para a manutenção da anestesia, pois sua eliminação do corpo é relativamente lenta, quando comparada com os agentes inalatórios, o **propofol** pode ser utilizado como infusão contínua, e a duração da ação da **cetamina** é suficiente, e pode ser utilizada como *bolus* único para operações de curta duração, sem a necessidade de um agente inalatório.

As propriedades dos principais anestésicos intravenosos encontram-se resumidas na Tabela 40.1.²

PROPOFOL

O **propofol** foi introduzido em 1983, e atualmente substitui amplamente o **tiopental** como agente indutivo. Apresenta rápido início de ação (aproximadamente 30 s) e rápida taxa de distribuição ($t_{1/2}$ 2-4 min). Apresenta vantagem sobre o **tiopental** por ser rapidamente metabolizado a conjugados inativos e quinóis; portanto, oferece rápida recuperação e menor efeito ressaca. Possui efeito cardiovascular depressor que pode causar hipotensão e bradicardia. Também podem ocorrer depressão respiratória e dor com a injeção. O **propofol** possui menor tendência para causar movimentos involuntários e supressão adrenocortical, observados com o **etomidato**. É particularmente útil para cirurgias de rotina, principalmente devido ao fato da sua utilização estar menos associada a náusea e êmese, quando comparado com os anestésicos inalatórios.

O **propofol** também pode ser administrado como infusão contínua para a manutenção da anestesia, sem necessidade de qualquer agente inalatório. Entretanto, existem relatos da síndrome da infusão do **propofol** que ocorre em aproximadamente um a cada 300 pacientes, quando foram administradas doses elevadas por período prolongado, particularmente em pacientes doentes — principalmente crianças — em unidades de tratamento intensivo. Essa síndrome é caracterizada por grave acidose metabólica, necrose da musculatura esquelética (rabdomiólise), hipercalemia, lipemia, hepatomegalia, falência renal, arritmia e colapso cardiovascular.

TIOPENTAL

O **tiopental** é o único barbitúrico remanescente em uso frequente como anestésico. É altamente lipossolúvel, e isso é responsável pela velocidade do início de sua ação e pela transitoriedade de seus efeitos, quando usado intravenosamente. O ácido livre é insolúvel em água, portanto o **tiopental** é administrado como um sal de sódico. Na infusão intravenosa, o **tiopental** causa inconsciência em aproximadamente 20 segundos, que perdura por 5-10 minutos. O efeito anestésico é estritamente paralelo à concentração do **tiopental** no sangue que chega ao cérebro, pois sua alta lipossolubilidade permite que ultrapasse a barreira hematoencefálica sem nenhum atraso perceptível.

A concentração sanguínea de **tiopental** diminui rapidamente, em aproximadamente 80% dentro de 1-2 minutos, após o pico inicial que ocorre depois da injeção intravenosa, pois o fármaco é redistribuído, primeiramente para os tecidos com amplo fluxo sanguíneo (fígado, rins, cérebro etc.) e, mais lentamente, para os músculos. A captura pela gordura corporal, embora favorecida pela alta lipossolubilidade do **tiopental**, ocorre lentamente devido ao fluxo sanguíneo ser lento para esse tecido. Após algumas horas, entretanto, a maioria do **tiopental** presente no organismo estará acumulada na gordura corporal, e o restante, metabolizado. A recuperação do efeito anestésico de uma dose em *bolus* ocorre dentro de aproximadamente 5 minutos, sendo esta completamente regida pela redistribuição do fármaco para tecidos bem irrigados; muito pouco é metabolizado depois desse tempo. Após o rápido declínio inicial, a concentração sanguínea reduz-se mais lentamente, ao longo de horas, à medida que o fármaco é capturado pela gordura do organismo e metabolizado. Consequentemente, o **tiopental** produz ressaca dura-

²A **propanidida** e a **alfaxalona** foram retiradas devido a reações alérgicas, que incluíam hipotensão e broncoconstrição — provavelmente atribuídas ao solvente **Cremofor®** — porém, nova formulação da **alfaxalona** foi reintroduzida na medicina veterinária e acredita-se que seja menos alergênica.

Tabela 40.1 Propriedades dos agentes anestésicos intravenosos

Fármaco	Velocidade de indução e de recuperação	Principal(ais) efeito(s) adverso(s)	Observações
Propofol	Início rápido, recuperação muito rápida	Depressão cardiovascular e respiratória	Rapidamente metabolizado Uso possível como infusão contínua Causa dor no local da injeção
Tiopental	Rápida (ocorre acúmulo, levando à recuperação lenta) "Ressaca"	Depressão cardiovascular e respiratória	Amplamente substituído pelo propofol Causa dor no local da injeção Risco de precipitar a porfiria em pacientes suscetíveis
Etomidato	Início rápido, recuperação relativamente rápida	Depressão cardiovascular e respiratória	Menos depressão cardiovascular e respiratória que o tiopental Causa dor no local da injeção
Cetamina	Início lento, pós-efeitos comuns durante a recuperação	Efeitos psicotomiméticos depois da recuperação Náuseas, vômitos e salivação pós-operatórios Aumento da pressão intracraniana	Produz boa analgesia e amnésia
Midazolam	Mais lento que os outros agentes	—	Pequena depressão respiratória ou cardiovascular

doura. A administração de repetidas doses intravenosas pode causar períodos mais longos de anestesia, pois o platô na concentração sanguínea torna-se progressivamente mais elevado à medida que o fármaco se acumula no organismo. Por esse motivo, o tiopental não é utilizado para manutenção da anestesia cirúrgica, mas apenas para a indução.

O tiopental liga-se à albumina plasmática (grosseiramente 85% do conteúdo sanguíneo está ligado). A fração ligada é menor em caso de má nutrição, doença hepática ou renal, as quais afetam a concentração das propriedades de ligação à albumina plasmática, e isso pode reduzir consideravelmente a dose necessária para que ocorra a indução da anestesia.

A injeção acidental de tiopental — uma solução fortemente alcalina — no entorno, em vez de no interior da veia, ou dentro de uma artéria, pode causar dor, necrose tecidual local e ulceração ou espasmo arterial grave, que pode resultar em gangrena. Caso a injeção ocorra dentro de uma artéria, é recomendada uma injeção imediata, através da mesma agulha, de **procaína**, para encorajar a vasodilatação.

As ações do tiopental sobre o sistema nervoso são muito semelhantes às das dos anestésicos inalatórios, embora apresente pouco efeito analgésico e possa causar depressão respiratória profunda, mesmo em quantidades que não são suficientes para abolir as respostas de reflexo a estímulos dolorosos. Seu longo efeito subsequente, associado ao lento declínio da concentração plasmática, significa que tontura e algum grau de depressão respiratória persistem por algumas horas.

ETOMIDATO

O **etomidato** ganhou preferência sobre o tiopental devido à sua ampla margem entre a dose anestésica e a dose necessária para produzir depressão cardiovascular. É mais rapidamente metabolizado que o tiopental e, portanto, é menos propenso a causar efeito de ressaca prolongado. Causa menos hipotensão que o propofol ou o tiopental. Em outros aspectos, o etomidato é muito semelhante ao tiopental, embora seja mais propenso a causar movimentos de contração involuntária durante a indução da anestesia, náusea e êmese, e dor no local de injeção. O etomidato, particularmente na forma de infusão prolongada, suprime a produção dos esteroides da hipófise, efeito que vem sendo associado ao aumento da mortalidade em pacientes com doenças mais graves. Deve ser evitado no caso de pacientes que apresen-

tam risco de insuficiência suprarrenal, por exemplo, na sepse. É preferível ao tiopental no caso de pacientes com risco de insuficiência circulatória.

OUTROS AGENTES INTRAVENOSOS

CETAMINA

▼ A **cetamina** assemelha-se muito, tanto química quanto farmacologicamente, à **fenciclidina**, que é um "fármaco de rua", com pronunciado efeito sobre a percepção sensorial (Cap. 47). Ambos os fármacos produzem estado comparável à anestesia e profunda analgesia, porém a cetamina produz menos euforia e distorção sensorial que a fenciclidina e, portanto, é mais útil para a anestesia. Acredita-se que ambos os fármacos atuem através do bloqueio da ativação do receptor NMDA (Cap. 37). Administrada por via intravenosa, a cetamina demora um pouco mais para iniciar seu efeito (1-2 min) que o tiopental, e produz efeito diferente, conhecido como "anestesia dissociativa", na qual existe perda sensorial acentuada e analgesia, assim como amnésia, sem perda completa da consciência. Durante a indução e recuperação, podem ocorrer movimentos involuntários e experiências sensoriais. A cetamina não atua simplesmente como depressora do SNC, e produz efeitos cardiovasculares e respiratórios bem diferentes daqueles observados com a maioria dos anestésicos. A pressão sanguínea e a frequência cardíaca geralmente aumentam, e a respiração não é afetada em doses efetivas do anestésico. Esses fatores tornam a cetamina relativamente segura para ser utilizada em situações com baixa tecnologia ou em emergências no interior. Entretanto, a cetamina, diferentemente dos outros fármacos anestésicos intravenosos, pode aumentar a pressão intracraniana, de modo que não deve ser administrada em pacientes com pressão intracraniana elevada ou risco de isquemia cerebral. A outra principal desvantagem da cetamina é que alucinações, e algumas vezes delírio e comportamento irracional, são comuns durante a recuperação. Esses efeitos posteriores limitam a utilidade da cetamina, porém diz-se que são menos pronunciados em crianças,³ e a cetamina, geralmente em conjunto com um

³Nota de precaução: existem relatos de que muitos efeitos adversos são menos pronunciados em crianças, talvez devido ao fato de elas não conseguirem verbalizar suas experiências. Antigamente, os relaxantes musculares eram utilizados isoladamente, sem anestesia durante cirurgia cardíaca em neonatos. Os bebês não reclamavam de dor, porém suas catecolaminas circulantes alcançavam níveis extremos.

benzodiazepínico, algumas vezes ainda é utilizada para procedimentos pediátricos menores.

MIDAZOLAM

O **midazolam**, um benzodiazepínico (Cap. 43), apresenta início e término de ação mais lentos que os fármacos vistos anteriormente, porém, assim como a cetamina, causa menor depressão cardiovascular e respiratória. O midazolam (ou **diazepam**) é comumente utilizado como sedativo pré-operatório e em procedimentos como endoscopia, em que não é necessária anestesia geral. Pode ser administrado em combinação com um analgésico, como a **alfentanila**. Em caso de superdosagem, o quadro pode ser revertido pelo **flumazenil** (Cap. 43).

Neuroleptanalgesia

O uso combinado de um sedativo (p. ex., o antagonista da dopamina, **droperidol**) relacionado com fármacos antipsicóticos (Cap. 45) e um analgésico opioide, como a **fentanila** (Cap. 41), pode produzir estado de sedação profunda e analgesia (conhecido como neuroleptanalgesia), no qual o paciente permanece responsivo a comandos simples e questões, mas não responde a estímulos dolorosos ou retém qualquer memória do procedimento. Isso pode ser utilizado para procedimentos menores, como a endoscopia, porém vem sendo cada vez menos utilizado desde o advento do midazolam, que mostra duração de ação mais curta. A utilização dos neuroleptanalgésicos é mais comum na medicina veterinária; eles são componentes farmacológicos dos dardos químicos utilizados para imobilizar animais selvagens.

ANESTÉSICOS INALATÓRIOS

Muitos anestésicos inalatórios que foram amplamente usados no passado, como éter, clorofórmio, tricloroetileno, ciclopropano, metoxiflurano e enflurano, foram agora substituídos, na prática clínica, particularmente pelo **isoflurano**, **sevoflurano** e **desflurano**, que apresentam propriedades farmacocinéticas aprimoradas, menos efeitos adversos, e não são inflamáveis. Dos agentes antigos, o óxido nítrico é ainda amplamente usado (especialmente na prática obstétrica) e o halotano somente ocasionalmente. Os anestésicos inalatórios são mais comumente utilizados para a manutenção da anestesia.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS

Uma característica importante de um anestésico inalatório é a velocidade com a qual a concentração sanguínea arterial, que governa o efeito farmacológico no cérebro, segue-se às alterações da pressão parcial do fármaco no ar inspirado. De modo ideal, a concentração sanguínea deve ocorrer o mais rápido possível, de forma que a profundidade da anestesia possa ser controlada rapidamente. Em particular, a concentração sanguínea deve cair rapidamente a nível subanestésico, quando a administração for interrompida, de maneira que o paciente recupere a consciência com o mínimo de demora. O estado semicomatoso prolongado, no qual os reflexos respiratórios estão fracos ou ausentes, é particularmente perigoso.

Os pulmões são a única via quantitativamente importante pela quais os anestésicos inalatórios entram e saem do corpo. Para os anestésicos inalatórios modernos, a degradação metabólica é geralmente insignificante na determinação da duração de sua ação. Os anestésicos inalatórios são pequenas moléculas lipossolúveis que cruzam rapidamente as membranas alveolares. São, portanto, as taxas de alcance do fármaco aos pulmões e de sua retirada, por intermédio (respectivamente) do ar inspirado e da corrente sanguínea, que determinam o comportamento cinético geral do anes-

Agentes anestésicos intravenosos



- Mais comumente usados para indução da anestesia, seguidos de agente inalatório. O propofol também é usado para manter a anestesia durante a cirurgia.
- O propofol, o tiopental e o etomidato são os mais comumente utilizados: todos agem em 20-30 s, se administrados intravenosamente.
- **Propofol:**
 - potente
 - ação e distribuição rápida
 - rapidamente metabolizado
 - recuperação muito rápida; sem efeito cumulativo
 - útil para cirurgias simples (alta no mesmo dia)
 - baixa incidência de náusea e êmese
 - risco de bradicardia
 - pode induzir a "síndrome da infusão do propofol" quando administrado em doses elevadas por períodos de tempo prolongados.
- **Tiopental:**
 - barbitúrico com alta lipossolubilidade
 - ação imediata devido à rápida transferência através da barreira hematoencefálica; curta duração (cerca de 5 min), em razão da redistribuição, principalmente para o sistema muscular
 - reduz a pressão intracraniana
 - lentamente metabolizado e com probabilidade de acumular-se na gordura corporal; portanto, pode causar efeito prolongado se administrado repetidamente
 - margem estreita entre a dose anestésica e a dose que causa depressão cardiovascular
 - risco de dano tecidual se injetado acidentalmente na artéria
 - pode precipitar um ataque de porfiria em indivíduos suscetíveis (Cap. 57).
- **Etomidato:**
 - similar ao tiopental, porém metabolizado mais rapidamente
 - menor risco de depressão cardiovascular
 - pode causar movimentos involuntários durante a indução e alta incidência de náusea
 - possível risco de supressão das suprarrenais.
- **Cetamina:**
 - análogo da fenciclidina, com propriedades similares
 - ação diferente da dos outros agentes, provavelmente relacionada com efeito sobre os receptores de glutamato tipo NMDA
 - o início da ação é relativamente lento (1-2 min)
 - poderoso analgésico
 - produz anestesia "dissociativa", na qual o paciente pode permanecer consciente, embora com amnésia e insensível à dor
 - elevada incidência de disforia, alucinações etc. durante a recuperação; usada, principalmente, para procedimentos menores em crianças
 - pode aumentar a pressão intracraniana.

tésico. A razão pela qual os anestésicos variam em seu comportamento cinético é que suas solubilidades relativas no sangue e na gordura corporal variam entre um fármaco e o outro.

Os principais fatores que determinam a velocidade da indução e da recuperação podem ser resumidos a seguir:

- Propriedades do anestésico:
 - coeficiente de partição sangue:gás (*i. e.*, solubilidade no sangue)
 - coeficiente de partição óleo:gás (*i. e.*, solubilidade na gordura).
- Fatores fisiológicos:
 - taxa de ventilação alveolar
 - débito cardíaco.

SOLUBILIDADE DOS ANESTÉSICOS INALATÓRIOS

Os anestésicos podem ser considerados, físico-quimicamente, como gases ideais: sua solubilidade em diferentes meios é expressa como *coeficientes de partição*, definidos como a relação da concentração do agente em duas fases que se encontram em equilíbrio.

O *coeficiente de partição sangue:gás* é o principal fator que determina a velocidade de indução e de recuperação de um anestésico inalatório, e quanto menor o coeficiente de partição sangue:gás, mais rápidas a indução e a recuperação (Tabela 40.2). Isso ocorre devido ao fato de a pressão parcial do gás no espaço alveolar reger a concentração no sangue. Quanto mais baixo o coeficiente de partição sangue:gás, mais rapidamente a pressão parcial do gás no espaço alveolar se igualará à que está sendo administrada no ar inspirado (ver adiante).

O *coeficiente de partição óleo:gás*, uma medida da solubilidade na gordura, determina a potência de um anestésico (como já discutido) e também influencia a cinética de sua distribuição no corpo; seu principal efeito é que a solubilidade elevada retarda a recuperação da anestesia. Os valores

dos coeficientes de partição sangue:gás e óleo:gás para alguns anestésicos são dados na Tabela 40.2.

INDUÇÃO E RECUPERAÇÃO

O fluxo sanguíneo cerebral é uma fração substancial (~15%) do débito cardíaco, e a barreira hematoencefálica é livremente permeável aos anestésicos, de forma que a concentração do anestésico no cérebro é muito próxima daquela no sangue arterial. A cinética de transferência do anestésico entre o ar inspirado e o sangue arterial determina, portanto, a cinética do efeito farmacológico.

Quando um anestésico volátil é administrado pela primeira vez, as primeiras inalações são diluídas no volume residual de gás nos pulmões, resultando na redução da pressão parcial alveolar do anestésico, quando comparado com a mistura de gás inalada. Com as inalações subsequentes, a pressão parcial alveolar aumenta e gera o equilíbrio. Para um anestésico com coeficiente de partição sangue:gás baixo, a absorção para o sangue será mais lenta, de modo que, com repetidas aspirações, a pressão parcial no espaço alveolar aumentará mais rapidamente do que no caso de um agente com um elevado coeficiente de partição sangue:gás. Consequentemente, com número menor de inalações (*i. e.*, em tempo menor) será possível alcançar o equilíbrio. Portanto, ao contrário do que se pode intuitivamente supor, quanto *menor* a solubilidade no sangue, *mais rápido* é o processo de equilíbrio. A Figura 40.3 mostra o equilíbrio muito mais rápido para o **óxido nítrico**, um agente de baixa solubilidade, do que para o **éter**, um agente de alta solubilidade.

Tabela 40.2 Características dos anestésicos inalatórios

Fármaco	Coeficiente de partição		Concentração alveolar mínima (% v/v)	Indução/recuperação	Principal(is) efeito(s) adverso(s) e desvantagem(ns)	Observações
	Sangue:gás	Óleo:gás				
Óxido nítrico	0,5	1,4	100 ^a	Rápida	Poucos efeitos adversos Risco de anemia (com o uso prolongado ou repetido) Acúmulo em cavidades gasosas	Bom efeito analgésico A baixa potência impossibilita o uso como agente anestésico único — normalmente combinado com outros agentes inalados
Isoflurano	1,4	91	1,2	Média	Poucos efeitos adversos Possível risco de isquemia coronariana nos pacientes suscetíveis	Amplamente usado como alternativa ao halotano
Desflurano	0,4	23	6,1	Rápida	Irritação do trato respiratório, tosse, broncoespasmo	Usado para cirurgias ais simples por causa da indução e da recuperação rápidas (comparáveis com as do óxido nítrico)
Sevoflurano	0,6	53	2,1	Rápida	Poucos relatos Risco teórico de toxicidade renal pelo fluoreto	Similar ao desflurano
Halotano	2,4	220	0,8	Média	Hipotensão Arritmias cardíacas Hepatotoxicidade (com o uso repetido) Hipertermia maligna (rara)	Pouco utilizado atualmente Metabolização significativa a trifluoracetato
Enflurano	1,9	98	0,7	Média	Risco de convulsões (leve) Hipertermia maligna (rara)	Uso declinou Pode induzir convulsões
Éter	12,0	65	1,9	Lenta	Irritação respiratória Náuseas e vômitos Risco de explosão	Agora obsoleto, exceto quando não houver instalações modernas

^a Valor teórico baseado em experimentos em condições hiperbáricas.

Fig. 40.3 Taxa de equilíbrio dos anestésicos inalatórios em humanos. As curvas mostram a concentração alveolar (que reflete de perto a concentração no sangue arterial), como função do tempo durante a indução e a recuperação. A velocidade inicial de equilíbrio reflete a solubilidade no sangue. Há, também, uma fase lenta de equilíbrio, mais acentuada com os fármacos altamente lipossolúveis (éter e halotano), por causa da lenta transferência entre o sangue e a gordura (Fig. 40.4). [A] Indução. [B] Recuperação. (De Papper E M, Kitz R (eds) 1963 Uptake and distribution of anaesthetic agents. McGraw-Hill, New York.)

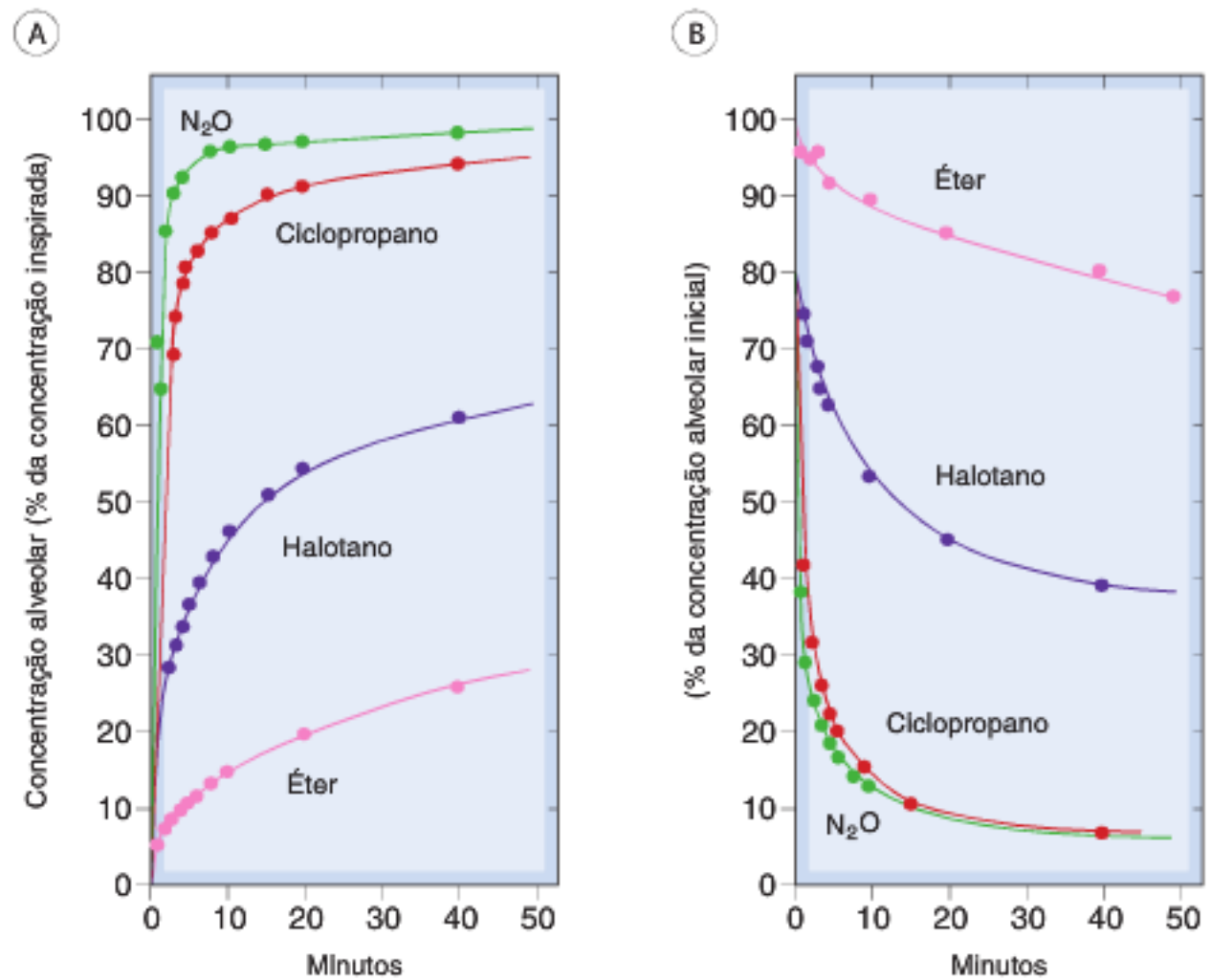
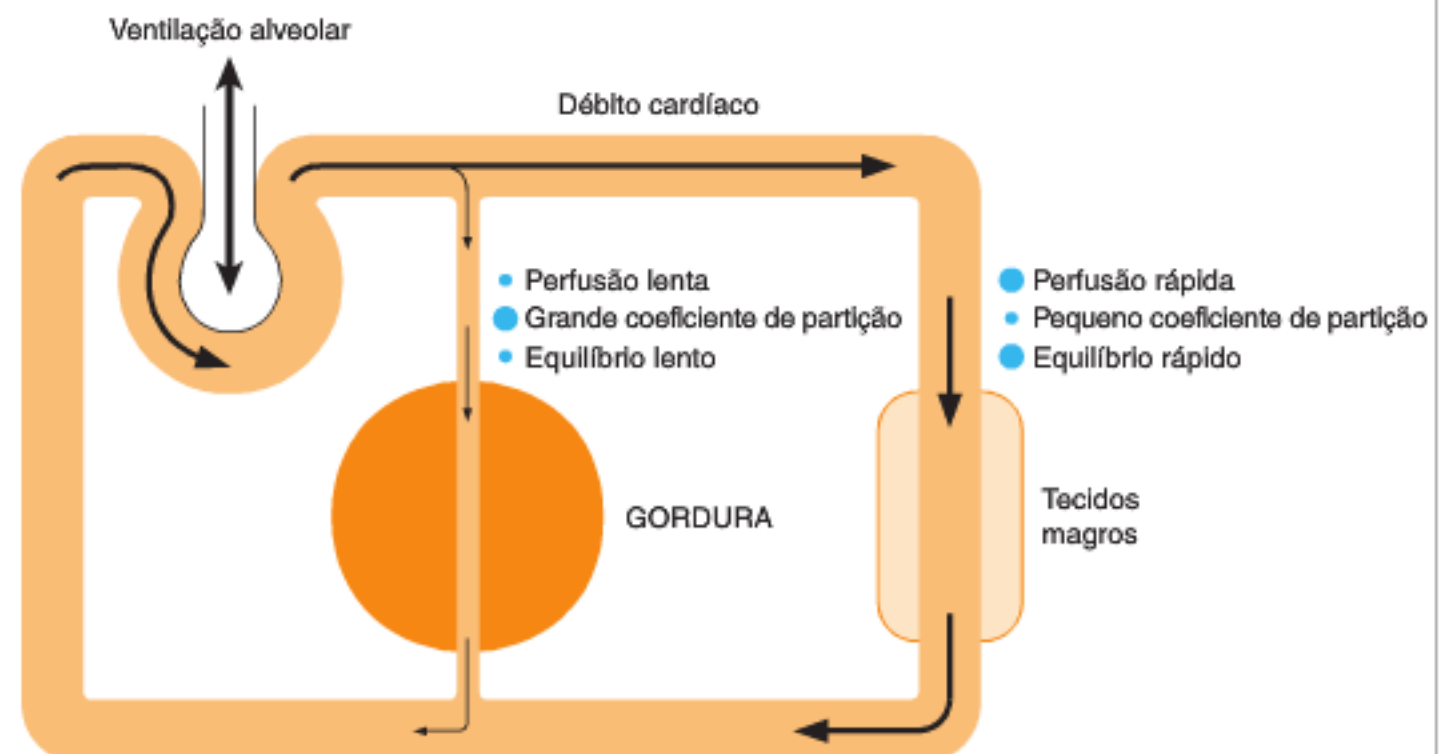


Fig. 40.4 Fatores que afetam a taxa de equilíbrio dos anestésicos inalatórios no corpo. O corpo está representado como dois compartimentos. Tecidos magros, incluindo o cérebro, apresentam grande fluxo sanguíneo e baixo coeficiente de partição para os anestésicos e, portanto, equilibram-se rapidamente com o sangue. Os tecidos gordurosos possuem baixo fluxo sanguíneo e grande coeficiente de partição e, portanto, equilibram-se lentamente, agindo como um reservatório do fármaco durante a fase de recuperação.



A transferência do anestésico entre o sangue e os tecidos também afeta a cinética do equilíbrio. A Figura 40.4 mostra um modelo muito simples de circulação, no qual dois compartimentos de tecidos estão incluídos. A gordura corporal tem baixo fluxo sanguíneo, porém apresenta alta capacidade de captura de anestésicos e constitui cerca de 20% do volume em um homem representativo. Portanto, para um fármaco como o **halotano**, que é cerca de 100 vezes mais solúvel na gordura do que na água, a quantidade presente na gordura após o equilíbrio completo seria, aproximadamente, 95% da quantidade total no corpo. Por causa do baixo fluxo sanguíneo para o tecido adiposo, são necessárias muitas horas para que o fármaco entre e saia da gordura, o que resulta numa fase lenta pronunciada de equilíbrio, em seguida à fase rápida associada às trocas sangue:gás (Fig. 40.3). Quanto mais lipossolúvel o anestésico, e quanto mais obeso o

paciente, mais pronunciada essa fase lenta se torna e mais tardia será a recuperação.

Dos fatores fisiológicos que afetam a velocidade de equilíbrio dos anestésicos inalatórios, a ventilação alveolar é o mais importante. Quanto maior o volume por minuto (respiração da ventilação \times volume corrente), mais rápido é o equilíbrio, particularmente para os fármacos que apresentem altos coeficientes de partição sangue:gás. Fármacos depressores respiratórios, como a **morfina** (Cap. 41), podem retardar a recuperação da anestesia.

A recuperação da anestesia envolve os mesmos processos da indução, porém ao contrário (Fig. 40.3), sendo a fase rápida de recuperação seguida de lenta "ressaca". Por causa desses fatores cinéticos, as buscas por anestésicos inalatórios aprimorados focalizaram-se nos agentes com baixa solubilidade sanguínea e tecidual. Os fármacos mais novos, que

mostram propriedades cinéticas similares às do óxido nítrico, porém com maior potência, incluem o **sevoflurano** e o **desflurano** (Tabela 40.2).

METABOLISMO E TOXICIDADE

O metabolismo, embora não quantitativamente importante como via de eliminação dos anestésicos inalatórios, pode gerar metabolitos tóxicos.⁴ O **clorofórmio** (agora obsoleto) causa hepatotoxicidade associada à formação de radicais livres nas células hepáticas. O **metoxiflurano**, um éter halogenado, não é mais usado porque cerca de 50% são metabolizados a fluoreto e oxalato, que causam toxicidade renal. Atualmente, o **halotano** é menos utilizado porque sofre metabolização substancial, sendo cerca de 30% convertidos em brometo, ácido trifluoracético e outros metabólitos que estão implicados em raros casos de toxicidade hepática (ver adiante). O **enflurano** e o **sevoflurano** também geram fluoreto, porém em concentrações muito mais baixas (não tóxicas) (Tabela 40.2).

A **hipertermia maligna** é causada pela produção de calor no músculo esquelético, devido à liberação em excesso de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático. O resultado é a contração muscular, acidose, aumento do metabolismo e aumento dramático da temperatura corporal que pode ser fatal, a menos que seja tratado imediatamente. Os ativadores incluem anestésicos halogenados e fármacos bloqueadores neuromusculares despolarizantes (Cap. 13). A suscetibilidade possui base genética, sendo associada a mutações no gene que codifica o receptor de rianodina, que controla a liberação de Ca^{2+}

do retículo sarcoplasmático (Cap. 4). A hipertermia maligna é tratada com o **dantroleno**, um fármaco relaxante muscular que bloqueia esses canais de liberação do cálcio.

ANESTÉSICOS INALATÓRIOS INDIVIDUAIS

Os principais anestésicos inalatórios atualmente utilizados nos países desenvolvidos são **isoflurano**, **desflurano** e **sevoflurano**, algumas vezes usados em combinação com o **óxido nítrico**. Devido ao seu início de ação ser relativamente rápido, o sevoflurano pode, sob algumas circunstâncias, ser utilizado sozinho para induzir a anestesia. O **xenônio**, um gás inerte que mostrou, há muitos anos, possuir propriedades anestésicas, está fazendo seu retorno à clínica porque — não surpreendentemente para um gás inerte (não é metabolizado) — não apresenta toxicidade, porém sua potência relativamente baixa e seu alto custo são desvantajosos.

O **halotano** ainda é utilizado na medicina veterinária em espécies que não o metabolizam em compostos tóxicos, e é ocasionalmente utilizado na medicina humana, quando se requer recuperação lenta da anestesia. A utilização do **enflurano** foi reduzida devido à sua propensão para induzir convulsões.

ISOFLURANO, DESFLURANO, SEVOFLURANO, ENFLURANO E HALOTANO

Atualmente, o **isoflurano** é o anestésico volátil mais comumente utilizado. Não é consideravelmente metabolizado e não possui a ação pró-convulsiva do enflurano. Pode causar hipotensão e é potente vasodilatador coronário. Isso pode exacerbar a isquemia cardíaca, no caso de pacientes com doença coronária, devido ao fenômeno de “roubo de fluxo” (Cap. 21).

O **desflurano** é quimicamente semelhante ao isoflurano, porém sua menor solubilidade no sangue e na gordura significa que a titulação da profundidade da anestesia e a recuperação são mais rápidas; assim, vem sendo cada vez mais utilizado como anestésico para cirurgia de rotina. Não é consideravelmente metabolizado. É menos potente que os fármacos descritos anteriormente. Em concentrações utilizadas para a indução da anestesia (cerca de 10%), o desflurano causa certa irritação no trato respiratório, o que pode causar tosse e broncoespasmo. O rápido aumento na profundidade da anestesia com o desflurano pode estar associado ao aumento da atividade simpática, o que não é desejável em pacientes com doença cardíaca isquêmica.

O **sevoflurano** assemelha-se ao desflurano, porém é mais potente e não causa o mesmo nível de irritação respiratória. É parcialmente (aproximadamente 3%) metabolizado, e são produzidos níveis detectáveis de flúor, embora não pareçam ser suficientes para causar toxicidade.

O **enflurano** apresenta velocidade moderada de indução, mas é muito pouco utilizado nos dias atuais. Foi originalmente introduzido como alternativa para o metoxiflurano. Pode causar convulsões, ou durante a indução ou após a recuperação da anestesia, especialmente em pacientes que sofrem de epilepsia. Nesse contexto, é interessante que uma substância relacionada, o dietil-éter com substituição do flúor, o hexafluoro-éter, é um potente agente convulsivante, embora o mecanismo não seja compreendido.

O **halotano** foi um importante fármaco para o desenvolvimento dos anestésicos voláteis inalatórios, porém seu uso declinou em favor do isoflurano, devido ao potencial de acúmulo de metabólitos tóxicos. O halotano apresenta efeito relaxante pronunciado sobre o útero, o que pode causar sangramento pós-parto e limita sua utilização para propósitos obstétricos.

Propriedades farmacocinéticas dos anestésicos inalatórios



- As indução e recuperação rápidas são propriedades importantes de um agente anestésico, permitindo o controle flexível da profundidade da anestesia.
- As velocidades da indução e da recuperação são determinadas por duas propriedades do anestésico: solubilidade no sangue (coeficiente de partição sangue:gás) e solubilidade na gordura (solubilidade lipídica).
- Os agentes com coeficientes de partição sangue:gás baixos produzem indução e recuperação rápidas (p. ex., **óxido nítrico**, **desflurano**); agentes com elevados coeficientes de partição sangue:gás mostram indução e recuperação lentas (p. ex., **halotano**).
- Agentes com solubilidade lipídica elevada (p. ex., **halotano**) acumulam-se gradualmente na gordura corporal e podem produzir “ressaca” prolongada se usados para cirurgia prolongada de longa duração.
- Alguns anestésicos halogenados (especialmente **halotano** e **metoxiflurano**) são **metabolizados**. Isso não é muito importante na determinação de sua duração de ação, porém, contribui para a toxicidade (p. ex., toxicidade renal associada à produção de fluoreto pelo metoxiflurano — não mais usado).

⁴O problema da toxicidade das baixas concentrações dos anestésicos inalados por longos períodos pelas equipes nas salas de cirurgia era motivo de preocupação. Atualmente, são usadas medidas estritas para minimizar o escape de anestésicos para o ar das salas de cirurgia.

Anestésicos inalatórios individuais



- Os principais agentes em uso atual nos países desenvolvidos são o isoflurano, desflurano e sevoflurano, algumas vezes suplementados com óxido nitroso.
- Como risco raro, porém sério, os anestésicos inalatórios podem causar hipertermia maligna.
- **Óxido nitroso:**
 - baixa potência, portanto precisa ser combinado com outros agentes
 - rápidas indução e recuperação
 - boas propriedades analgésicas
 - risco de depressão da medula óssea com a administração prolongada
 - acumula-se nas cavidades gasosas.
- **Isoflurano:**
 - similar ao enflurano, porém sem propriedades epileptogênicas
 - pode precipitar isquemia miocárdica nos pacientes com doença coronariana
 - irritante para o trato respiratório.
- **Desflurano:**
 - similar ao isoflurano, porém com início e recuperação mais rápidos
 - irritante respiratório; assim, pode causar tosse e laringoespasma
 - útil para uso em cirurgias pequenas (alta no mesmo dia).
- **Sevoflurano:**
 - similar ao desflurano, sem irritação respiratória.
- **Halotano:**
 - não é mais amplamente utilizado
 - potente e não irritante
 - pode causar hipotensão e arritmias; cerca de 30% são metabolizados
 - pode ser útil quando se deseja recuperação lenta; caso contrário, "ressaca" provável, causada pela alta solubilidade
 - risco de lesão hepática, se usado repetidamente em indivíduos suscetíveis.
- **Enflurano:**
 - anestésico halogenado similar ao halotano
 - menos metabolizado que o halotano, portanto menor risco de toxicidade
 - indução e recuperação mais rápidas que a do halotano (menor acúmulo na gordura)
 - algum risco de convulsões epileptiformes.
- **Éter:**
 - obsoleto, exceto quando instalações modernas não estão disponíveis
 - fácil de administrar e de controlar
 - início e recuperação lentos, com náuseas e vômitos pós-operatórios
 - propriedades analgésicas e relaxantes musculares
 - altamente explosivo
 - irritante para o trato respiratório.

ÓXIDO NITROSO

O óxido nitroso (N_2O , não confundir com óxido nítrico, NO) é um gás inodoro com muitas características vantajosas para anestesia. Sua ação tem início rápido por causa de seu baixo coeficiente de partição sangue:gás (Tabela 40.2), e ele é um analgésico efetivo em concentrações muito baixas para causar inconsciência. Sua potência é pequena. Ele é usado como mistura 50:50 com O_2 , para, dessa forma, reduzir a dor durante o parto. Nunca deve ser administrado como 100% do gás inspirado, já que os pacientes precisam respirar oxigênio! Até mesmo a 80%, em mistura com o gás inspirado, o óxido nitroso não produz anestesia cirúrgica. Ele, portanto, não é usado propriamente como um anestésico, mas é utilizado (na forma de 70% de óxido nitroso em oxigênio) como um adjunto para os anestésicos voláteis, permitindo que estes sejam usados em menores concentrações. Durante a recuperação da anestesia com óxido nitroso, a transferência do gás do sangue para os alvéolos pode ser suficiente para reduzir, por diluição, a pressão parcial alveolar de oxigênio, produzindo hipóxia transitória (conhecida como *hipóxia de difusão*). Isso é importante para os pacientes com doença respiratória.

O óxido nitroso tende a entrar nas cavidades gasosas, fazendo com que se expandam. Isso pode ser perigoso caso exista quadro de pneumotórax ou embolismo vascular, ou caso o intestino esteja obstruído.

Administrado por períodos curtos, o óxido nitroso é desprovido de qualquer efeito tóxico sério, porém a exposição prolongada (> 6 h) causa inativação da metionina sintase, uma enzima necessária para a síntese de DNA e de proteína, resultando em depressão da medula óssea, que pode causar anemia e leucopenia; assim, seu uso deve ser evitado em pacientes com anemia relacionada com deficiência de vita-

Usos clínicos dos anestésicos gerais



- Os **anestésicos intravenosos** são usados para:
 - indução da anestesia (p. ex., **propofol** ou **tiopental**)
 - manutenção da anestesia durante a cirurgia ("anestesia intravenosa geral", p. ex., **propofol** algumas vezes em combinação com relaxantes musculares e analgésicos).
- Os **anestésicos inalatórios** (gases ou líquidos voláteis) são usados para a manutenção da anestesia. Os pontos a observar são:
 - os anestésicos voláteis (p. ex., **isoflurano**, **sevoflurano**) são liberados para com o ar, com o oxigênio ou com misturas oxigênio-óxido nitroso como gás transportador
 - o óxido nitroso deve sempre ser administrado com oxigênio
 - devido ao seu potencial de indução de hepatotoxicidade, o **halotano** foi amplamente substituído por anestésicos voláteis mais recentes, como o **isoflurano**
 - todos os anestésicos inalatórios podem desencadear *hipertermia maligna* em indivíduos suscetíveis (Cap. 13).

mina B_{12} . A depressão da medula óssea não ocorre com exposição curta ao óxido nitroso, porém o uso prolongado ou repetido deve ser evitado (p. ex., em condições dolorosas intermitentes, como anemia falciforme). Os "cheiradores" de óxido nitroso estão sujeitos a esse perigo.

USO DOS ANESTÉSICOS EM COMBINAÇÃO COM OUTROS FÁRMACOS

Apenas no caso de procedimentos cirúrgicos simples seria utilizado somente um agente anestésico sozinho. Em cirurgias complexas, uma gama de fármacos será administrada, em diferentes tempos, no decorrer do procedimento. Esses podem incluir a pré-medicação sedativa ou ansiolítica (p. ex., benzodiazepínico; Cap. 43), um anestésico intravenoso para indução rápida (p. ex., **propofol**), um opioide analgésico perioperatório (p. ex., **remifentanila**; Cap. 41), um anestésico inalatório para a manutenção da anestesia durante a cirurgia (p. ex., **óxido nítrico** e **isoflurano**), um agente bloqueador neuromuscular para produzir o relaxamento mus-

cular apropriado (p. ex., **vecurônio**; Cap. 13), um agente antiemético (p. ex., **ondansetrona**; Cap. 29) e um antagonista muscarínico para prevenir ou tratar bradicardia ou para reduzir as secreções brônquicas e salivares (p. ex., **atropina** ou **glicopirrolato**; Cap. 13) e, próximo ao final do procedimento, um agente anticolinesterásico (p. ex., **neostigmina**; Cap. 13), para reverter o bloqueio neuromuscular, e analgésicos para o alívio da dor pós-operatória (p. ex., um opioide, como a **morfina** e/ou um fármaco anti-inflamatório não esteroidal, como o **diclofenaco**; Cap. 41). Tais combinações de fármacos resultam em indução e recuperação muito mais rápidas, evitando longos (e potencialmente perigosos) períodos de semiconsciência, e também permitem que a cirurgia seja realizada sem depressão cardiorrespiratória indesejada.

REFERÊNCIAS E LEITURA ADICIONAL

- Aitkinhead, A.R., Smith, G.B., Rowbotham, D.J., 2006. Textbook of anaesthesia, fifth ed. Churchill Livingstone, London. (*O título diz tudo!*)
- Bayliss, D.A., Barrett, P.Q., 2008. Emerging roles for two-pore-domain potassium channels and their potential therapeutic impact. *Trends Pharmacol. Sci.* 29, 566–575.
- Franks, N.P., 2008. General anaesthesia: from molecular targets to neuronal pathways of sleep and arousal. *Nat. Rev. Neurosci.* 9, 370–386. (*Discussão detalhada sobre os sítios de ação dos anestésicos gerais em canais iônicos específicos*)
- Halsey, M.J., 1989. Physicochemical properties of inhalation anaesthetics. In: Nunn, J.F., Utting, J.E., Brown, B.R. (Eds.), *General anaesthesia*. Butterworth, London. (*Bom resumo da evidência que apoia a teoria dos lipídeos para a anestesia*)
- Hemmings, H.C., Jr., Akabas, M.H., Goldstein, P.A., et al., 2005. Emerging molecular mechanisms of general anesthetic action. *Trends Pharmacol. Sci.* 26, 503–510.
- Little, H.J., 1996. How has molecular pharmacology contributed to our understanding of the molecular mechanism(s) of general anaesthesia? *Pharmacol. Ther.* 69, 37–58. (*Avaliação equilibrada sobre as forças e resultados das teorias atuais*)
- Rudolph, U., Antkowiak, B., 2004. Molecular and neuronal substrates for general anaesthetics. *Nat. Rev. Neurosci.* 5, 709–720. (*Artigo de revisão útil que cobre tanto a interação dos agentes anestésicos gerais com os diferentes canais iônicos, quanto as vias neuronais que são afetadas*)
- Schüttler, J., Schwilden, H., 2008. Modern anesthetics. *Handb. Exp. Pharmacol.* 182. (*Um volume inteiro feito por múltiplos autores sobre os mecanismos de ação dos anestésicos gerais*)

Fármacos analgésicos

CONSIDERAÇÕES GERAIS

A dor é uma acompanhante incapacitante de muitas afecções em medicina, e o controle da dor é uma das mais importantes prioridades terapêuticas.

Neste capítulo, discutimos os mecanismos neurais responsáveis por diferentes tipos de dor e os vários fármacos usados para reduzi-la. Os analgésicos “clássicos”, notavelmente opioides e anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs, descritos no Cap. 26), têm suas origens em produtos naturais que vêm sendo usados há séculos. Os compostos originais, exemplificados pela morfina e aspirina, ainda estão em uso generalizado, mas foram desenvolvidos muitos compostos sintéticos que atuam pelos mesmos mecanismos. Os analgésicos opioides serão descritos neste capítulo. A seguir, consideraremos várias outras classes de fármacos, tais como os antidepressivos e antiepiléticos, que a experiência clínica tem mostrado serem eficazes em certos tipos de dor. Finalmente, olhando para o futuro, veremos que muitos alvos potenciais para novos fármacos emergiram mais ou menos na última década, à medida que avançaram nossos conhecimentos dos mecanismos neurais subjacentes à dor. Descrevemos de maneira breve alguns desses novos enfoques no final do capítulo.

MECANISMOS NEURAIS DE DOR

A dor é experiência subjetiva, difícil de definir exatamente, embora todos saibam o que significa. Tipicamente, é a resposta direta a um evento indesejável associado a lesão tecidual, como trauma, inflamação ou câncer, mas a dor intensa pode originar-se independentemente de qualquer causa predisponente óbvia (p. ex., neuralgia do trigêmeo) ou persistir por muito tempo depois que a lesão precipitante esteja resolvida (p. ex., dor do membro fantasma). Também pode ocorrer em consequência de lesão cerebral ou de nervo (p. ex., após acidente vascular cerebral ou infecção por herpes). As afecções dolorosas do segundo tipo, não diretamente ligadas à lesão tecidual, são geralmente descritas como “dores neuropáticas”. São muito comuns e uma causa importante de incapacidade e angústia e, em geral, respondem menos aos analgésicos convencionais que as afecções em que a causa imediata está clara. Nestes casos, precisamos pensar na dor em termos de alteração da função neural e não simplesmente como resposta “normal” a alguma lesão tecidual.

Boas observações sobre a base neural da dor podem ser encontradas em McMahon & Koltzenburg (2006).

NEURÔNIOS AFERENTES NOCICEPTIVOS

Sob condições normais, a dor associa-se à atividade de impulsos em fibras aferentes primárias de pequeno diâmetro (C e Aδ) dos nervos periféricos. Estes nervos possuem terminações sensitivas nos tecidos periféricos e são ativados por estímulos de vários tipos (mecânicos, térmicos, químicos; Julius & Basbaum, 2001; Julius & McCleskey, 2006). A

maioria dos neurônios de fibras não mielinizadas (C) é associada às terminações *nociceptivas polimodais* e transmitem dor profunda, difusa e em queimação, enquanto as fibras mielinizadas (Aδ) transmitem dor aguda e bem localizada. As fibras C e Aδ transmitem a informação nociceptiva proveniente do músculo e das vísceras, assim como a proveniente da pele.

Com muitas afecções patológicas, a lesão tecidual é a causa imediata da dor e resulta em liberação local de uma variedade de substâncias químicas que atuam sobre as terminações nervosas, seja ativando-as diretamente, ou potencializando sua sensibilidade a outras formas de estimulação (Fig. 41.1). As propriedades farmacológicas das terminações nervosas nociceptivas são discutidas a seguir com mais detalhes.

Os corpos celulares das fibras aferentes nociceptivas situam-se nos gânglios da raiz dorsal; as fibras entram na medula espinal através das raízes dorsais, terminando na substância cinzenta do corno posterior. A maioria das fibras aferentes nociceptivas termina na região superficial do corno posterior, com as fibras C e algumas fibras Aδ innervando os corpos celulares nas lâminas I e II (também conhecidas como *substância gelatinosa*), enquanto outras fibras A penetram mais profundamente no corno posterior (lâmina V). A substância gelatinosa é rica em peptídeos opioides endógenos e em receptores opioides, e pode ser sítio importante para a ação de fármacos semelhantes à morfina (ver adiante).

As células nas lâminas I e V dão origem às principais vias de projeção do corno posterior até o tálamo. Para mais detalhes sobre o circuito do corno posterior, ver Fields *et al.* (2006).

Os neurônios nociceptivos aferentes liberam glutamato e, possivelmente, ATP, como os neurotransmissores rápidos nas suas sinapses centrais no corno dorsal. Também contêm vários neuropeptídeos (Cap. 19), particularmente substância P e o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP, do inglês, *calcitonin gene-related peptide*). Estes são liberados como mediadores nas terminações centrais e periféricas e desempenham importante papel na patologia da dor. Para descrição detalhada da transmissão sináptica no corno dorsal, ver McMahon & Koltzenburg (2006).

MODULAÇÃO NA VIA NOCICEPTIVA

A dor aguda, em geral, é bem explicada em termos de nocicepção — estímulo nociceptivo excessivo originando sensação intensa e desagradável. Diferentemente, a maioria dos estados crônicos¹ associa-se a alterações da via fisiológica normal, dando origem à *hiperalgesia* (aumento da intensi-

¹Definida como dor que ultrapassa em duração a lesão tecidual precipitante. Muitos estados dolorosos clínicos caem nesta categoria. A dissociação de dor e aferência nociceptiva fica mais evidente na dor do “membro fantasma”, que ocorre depois de amputações e pode ser muito intensa. A dor geralmente não é aliviada por injeções de anestésico local, implicando que a atividade elétrica nas fibras aferentes não seja um componente essencial. No outro extremo, a aferência nociceptiva sem dor, há muitos relatos bem documentados de místicos e pessoas que se apresentam em espetáculos sujeitando-se a torturas horríveis com facas, brasas, pregos e ganchos (indubitavelmente causando aferência maciça) sem aparentemente sofrer dor.

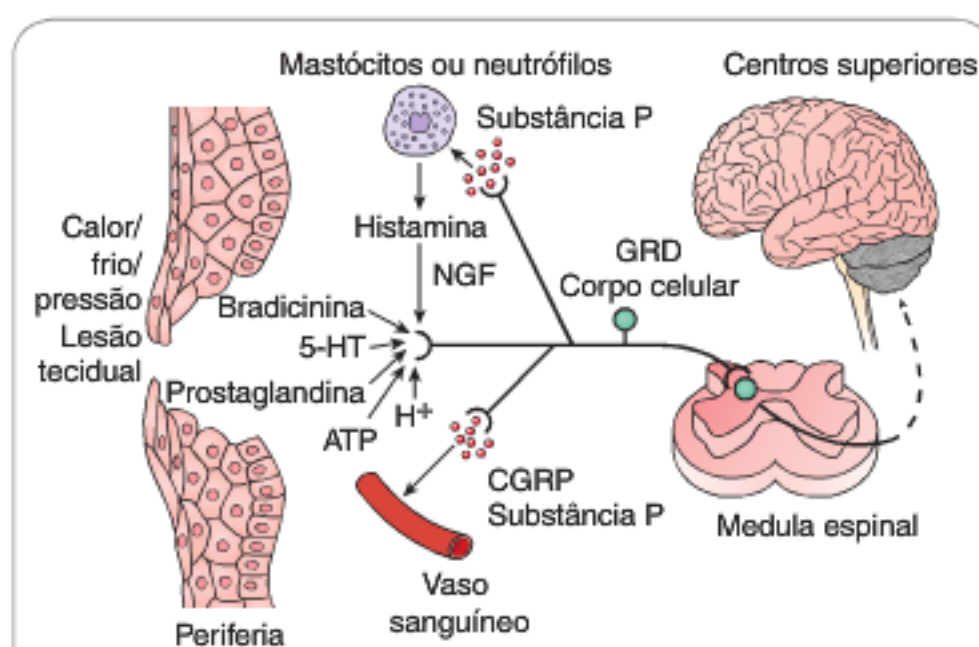


Fig. 41.1 Ativação dos neurônios nociceptivos.

Diferentes estímulos (físicos e químicos) podem iniciar ou aumentar a taxa de disparo de potencial de ação nos neurônios aferentes primários nociceptivos (*i. e.*, induzir dor). Essas fibras aferentes projetam-se para o corno dorsal da medula espinal, onde fazem sinapse nos neurônios que se projetam para os centros superiores. 5-HT, 5-hidroxitriptamina; ATP, trifosfato de adenosina; CGRP, peptídeo relacionado ao gene da calcitonina; GRD, gânglio da raiz dorsal; NGF, fator de crescimento neuronal. (Adaptado de Julius D. Basbaum A I 2001 Nature 413: 203-210.)

dade da dor associada a estímulo nocivo leve), *alodinia* (dor provocada por estímulo não nocivo) ou dor espontânea sem qualquer estímulo precipitante. Alguns dos principais mecanismos encontram-se resumidos na Figura 41.2.

HIPERALGESIA E ALODINIA

▼ Qualquer pessoa que tenha sofrido uma queimadura ou um entorse de tornozelo experimentou hiperalgesia e alodinia. A hiperalgesia envolve sensibilização das terminações nervosas nociceptivas periféricas e facilitação central da transmissão no nível do corno posterior e tálamo – alterações definidas como *neuroplasticidade*. O componente periférico deve-se à ação de mediadores como a bradicinina e as prostaglandinas atuando sobre as terminações nervosas. O componente central reflete a facilitação da transmissão sináptica no corno posterior da medula espinal (Yaksh, 1999). As respostas sinápticas dos neurônios do corno posterior aos estímulos nociceptivos exibem o fenômeno de somação temporal tipo *wind-up* (“espalhamento”) – ou seja, os potenciais sinápticos aumentam constantemente em amplitude com cada estímulo – quando estímulos repetidos chegam em frequências fisiológicas. Esta facilitação de transmissão dependente de atividade tem características em comum com o fenômeno de potencialização de longo prazo no hipocampo, o que é descrito no Capítulo 37, e os mecanismos químicos subjacentes a isto também podem ser semelhantes (Ji *et al.*, 2003). No corno posterior, a facilitação é bloqueada por antagonistas do receptor NMDA e, também, em parte, pelos antagonistas da substância P e por inibidores da síntese do óxido nítrico (NO) (Figs. 41.2 e 41.3).

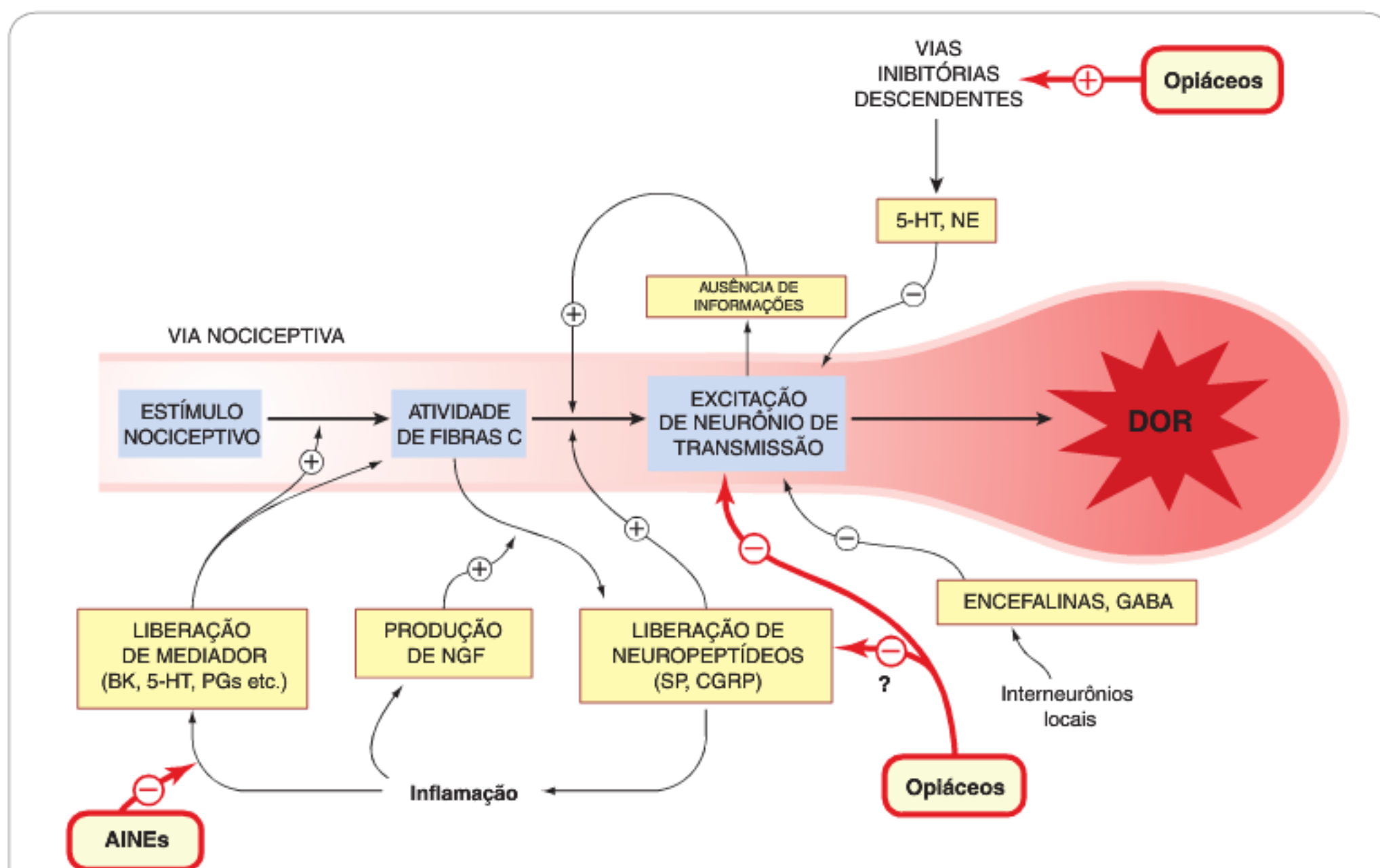


Fig. 41.2 Resumo dos mecanismos modulatórios na via nociceptiva. 5-HT, 5-hidroxitriptamina; BK, bradicinina; CGRP, peptídeo relacionado ao gene da calcitonina; NE, norepinefrina; NGF, fator de crescimento neural; NO, óxido nítrico; AINE, anti-inflamatório não esteroidal; PG, prostaglandina; SP, substância P.

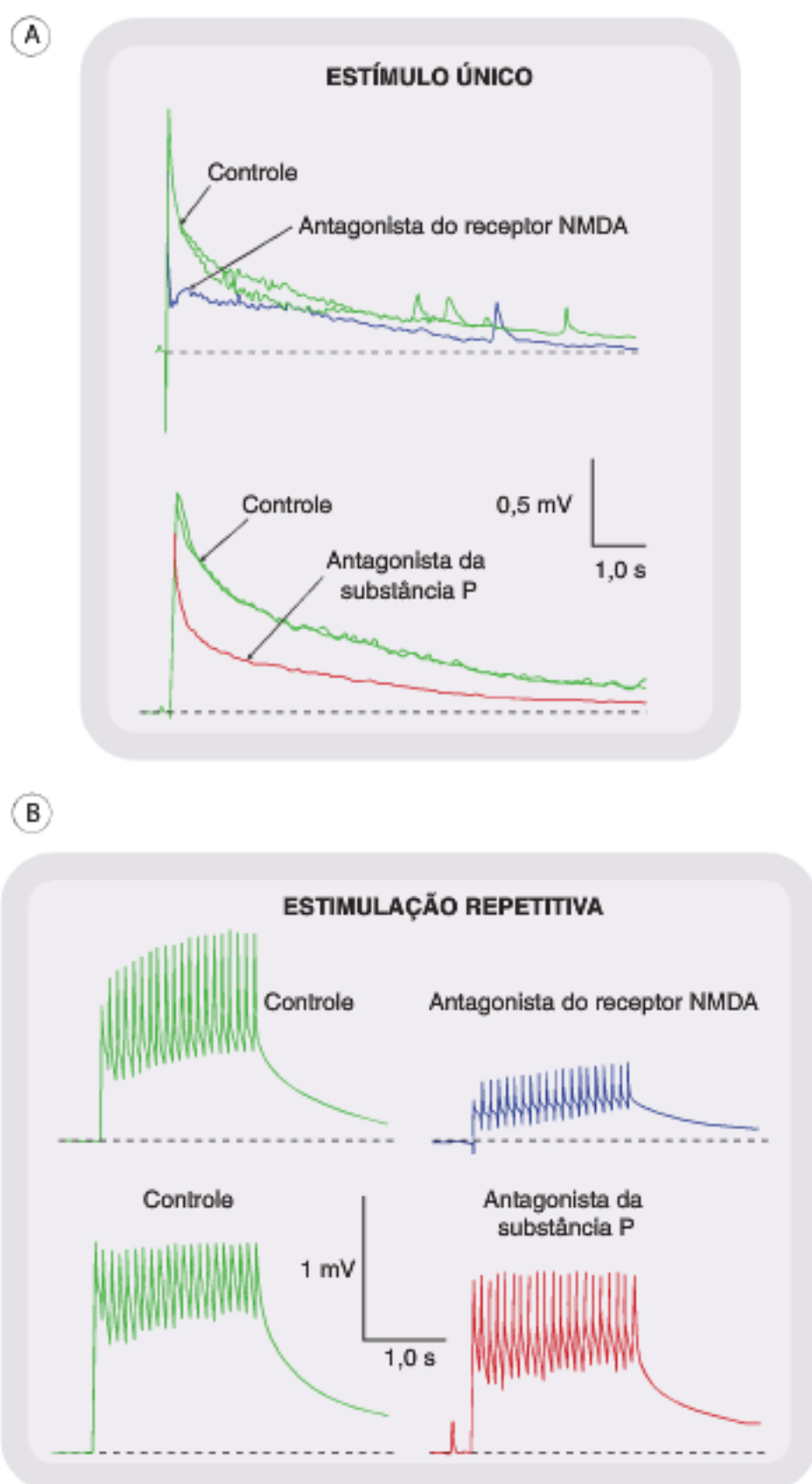


Fig. 41.3 Efeito do glutamato e de antagonistas da substância P sobre a transmissão nociceptiva na medula espinal de rato. A pata de rato é inflamada por irradiação ultravioleta dois dias antes do experimento, procedimento este que induz hiperalgesia e facilitação na medula espinal. A resposta sináptica foi registrada a partir da raiz anterior em resposta à estimulação de fibras C na raiz posterior com estímulos únicos (**A**) ou estímulos repetitivos (**B**). São mostrados os efeitos do antagonista do receptor NMDA D-AP-5 (Cap. 37) e do antagonista da substância P RP 67580 (seletivo para receptores de neurocinina tipo 2, NK_2). O componente lento da resposta sináptica é reduzido pelos antagonistas (**A**), assim como a expansão temporal (*wind-up*) da resposta à estimulação repetitiva (**B**). Estes efeitos são muito menos pronunciados no animal normal. Deste modo, o glutamato, atuando sobre receptores NMDA, e a substância P, atuando sobre os receptores NK_2 , envolvem-se na transmissão nociceptiva, e sua contribuição aumenta em decorrência da hiperalgesia inflamatória. (Registros gentilmente fornecidos por L Urban e S W Thompson.)

A substância P e o CGRP liberados dos neurônios aferentes primários (Fig. 41.1) também atuam na periferia, promovendo inflamação por seus efeitos sobre os vasos sanguíneos e células do sistema imune (Cap. 17). Este mecanismo, conhecido como inflamação neurogênica, amplifica e sustenta a reação inflamatória e a ativação de fibras aferentes nociceptivas que a acompanha.

A facilitação central é um componente importante da hiperalgesia patológica (p. ex., aquela associada a respostas inflamatórias). Os mediadores responsáveis pela facilitação central incluem a substância P, CGRP, fator de crescimento neural (NGF, do inglês, *nerve growth factor*), fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF, do inglês, *brain-derived neurotrophic factor*) e NO, bem como muitos outros (Ji *et al.*, 2003). Por exemplo, NGF, um mediador semelhante às citocinas produzido pelos tecidos periféricos, particularmente na inflamação, atua no receptor associado às quinases (conhecido como TrkA) sobre os neurônios aferentes nociceptivos, aumentando sua excitabilidade elétrica, a quimiossensibilidade e o conteúdo de peptídeos e também promovendo a formação de contatos sinápticos. O aumento da produção de NGF pode ser importante mecanismo pelo qual a transmissão nociceptiva torna-se facilitada na lesão tecidual, levando à hiperalgesia (Pezet & McMahon, 2006). Aumento da expressão gênica nos neurônios sensitivos é induzido por NGF e outros mediadores inflamatórios; os genes suprarregulados incluem os genes para neuropeptídeos e neuromoduladores (p. ex., CGRP, substância P e BDNF), assim como para os receptores (p. ex., receptor transitório de potencial TRPV1 e $P2X_3$) e canais de sódio, e têm o efeito global de facilitar a transmissão na primeira retransmissão sináptica no corno posterior. O BDNF liberado das terminações nervosas aferentes primárias ativa o receptor associado às quinases TrkB nos neurônios pós-sinápticos do corno dorsal que levam à fosforilação dos receptores de glutamato e da subunidade GluN1(NR1) do receptor NMDA e, portanto, à sua sensibilização, o que resulta na facilitação sináptica no corno posterior.

A excitação dos neurônios nociceptivos sensoriais depende, assim como em outros neurônios (Cap. 4), de canais de sódio dependentes de voltagem. Indivíduos que expressam mutações não funcionais em $Na_v1.7$ são incapazes de vivenciar dor (Cox *et al.*, 2006). A expressão de certos subtipos de canais de sódio (p. ex., canais $Na_v1.3$, $Na_v1.8$ e $Na_v1.7$) está aumentada nos neurônios sensitivos em diversos estados fisiológicos de dor, e o aumento de sua atividade é a base para a sensibilização a estímulos externos que ocorrem na dor inflamatória e na hiperalgesia (ver Cap. 4, para descrição detalhada sobre os canais de sódio dependentes de voltagem). Consistente com essa hipótese é o fato de que muitos fármacos antiepilépticos e antiarrítmicos, os quais atuam através do bloqueio dos canais de sódio (Caps. 21 e 44), também encontram aplicação como analgésicos (ver adiante).

TRANSMISSÃO DA DOR PARA OS CENTROS SUPERIORES

Do corno posterior, os axônios ascendentes nervosos trafegam pelos tratos espinotalâmicos contralaterais e fazem sinapse com neurônios presentes principalmente nas partes anterior e medial do tálamo, a partir das quais existem outras projeções para o córtex somatossensitivo. No tálamo medial em particular, muitas células respondem especificamente a estímulos nociceptivos na periferia, e as lesões nesta área causam analgesia. Estudos funcionais do cérebro por imagens em indivíduos conscientes foram realizados para localizar as regiões envolvidas no processamento da dor. Estes incluem áreas sensitivas e discriminatórias, como o córtex somatossensitivo primário e secundário, tálamo e partes posteriores da ínsula, assim como áreas afetivas, áreas cognitivas, como porções anteriores da ínsula, córtex cingulado anterior e córtex pré-frontal (Tracey, 2008).

CONTROLES INIBITÓRIOS DESCENDENTES

As vias descendentes (Fig. 41.4) controlam a transmissão de impulsos no corno posterior (Millan, 2002). Uma parte-chave deste sistema descendente é a área cinzenta periaquedutal

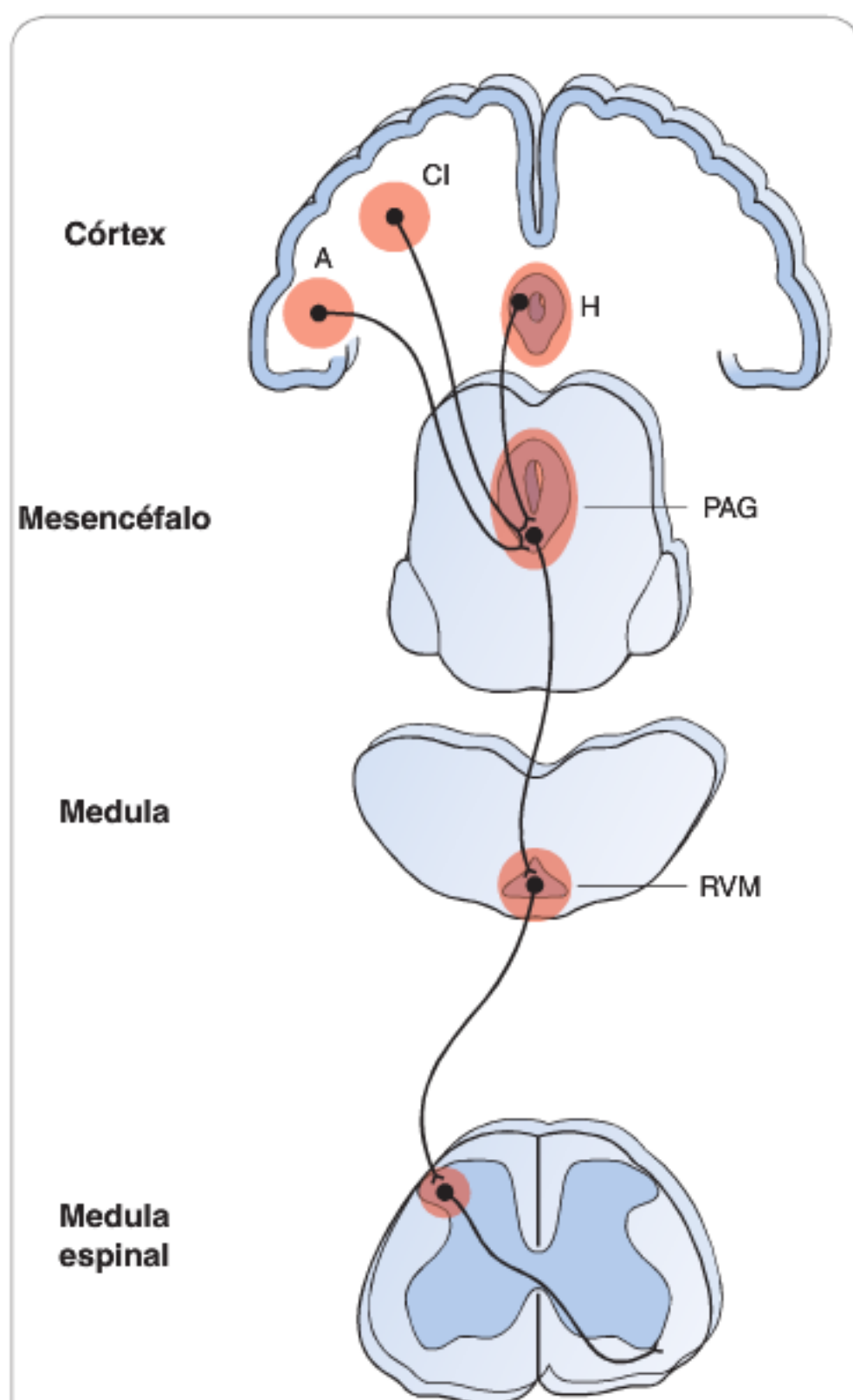


Fig. 41.4 Sistema de controle descendente da dor e sítios de ação dos opioides para alívio da dor. Os opioides induzem analgesia quando microinjetados no córtex insular (CI), amígdala (A), hipotálamo (H), região periaquedutal cinza (PAG) e medula rostroventral (RVM), assim como dentro do corno dorsal da medula espinal. A PAG recebe o estímulo dos centros superiores e é o principal centro de débito do sistema límbico. Ela se projeta para a medula rostroventral (RVM). Da RVM, as fibras inibitórias descendentes, algumas das quais contêm 5-hidroxitriptamina, se projetam para o corno dorsal da medula espinal. As áreas sombreadas indicam as regiões que expressam os receptores opioides μ . As vias ilustradas nesse diagrama encontram-se muito simplificadas. (Adaptado de Fields 2001 Prog Brain Res 122: 245-253. Para um relato completo da descrição das vias descendentes moduladoras da dor, ver Fields, 2004.)

(CPA) do mesencéfalo, pequena área de substância cinzenta que envolve o canal central. Em 1969, Reynolds verificou que a estimulação elétrica desta área cerebral no rato causava analgesia suficientemente intensa para que pudesse ser realizada cirurgia abdominal sem anestesia e sem desencadear qualquer resposta acentuada. A sensibilidade não dolorosa não era afetada. A CPA recebe impulsos de muitas outras regiões cerebrais, inclusive do hipotálamo, amígdala e córtex, sendo a principal via através da qual impulsos corticais e outros atuam sobre o controle da "comporta" (*gate*) no corno posterior.

Modulação da transmissão de dor



- As vias descendentes provenientes do mesencéfalo e do tronco encefálico exercem forte efeito inibitório sobre a transmissão no corno posterior. A estimulação elétrica da área cinzenta periaquedutal causa analgesia através deste mecanismo.
- A inibição descendente é mediada principalmente pelas encefalinas, 5-hidroxitriptamina, norepinefrina (noradrenalina) e adenosina. Os opioides promovem analgesia, em parte por ativarem essas vias descendentes, em parte por inibirem a transmissão no corno dorsal, e em parte por inibirem a excitação das terminações nervosas sensitivas na periferia.
- A atividade repetitiva das fibras C facilita a transmissão através do corno posterior (somação temporal — *wind-up*) por mecanismos que envolvem a ativação de receptores de NMDA e de substância P.

A CPA projeta-se primeiramente para o bulbo rostroventral (RVM, do inglês, *rastrventral medulla*) e, daí, através do funículo posterolateral da medula espinal, para o corno posterior. Dois transmissores importantes nesta via são a 5-hidroxitriptamina e a encefalina, que atuam, diretamente ou através de interneurônios, inibindo a descarga de neurônios espinotálâmicos (Fig. 41.4).

A via inibitória descendente provavelmente é local importante de ação para analgésicos opioides. CPA e substância gelatinosa (SG) são particularmente ricas em neurônios contendo encefalina, e os antagonistas de opioides, como a **naloxona** (ver tópico a seguir), podem impedir analgesia eletricamente induzida, o que sugeriria que os peptídeos opioides endógenos podem funcionar como transmissores neste sistema. O papel fisiológico dos peptídeos opioides em regular a transmissão da dor tem sido controverso, principalmente porque, sob condições normais, a naloxona tem relativamente pouco efeito sobre o limiar de dor. Sob condições patológicas, contudo, quando o estresse está presente, a naloxona causa hiperalgesia, significando que o sistema de opioides está ativo.

Também existe uma via noradrenérgica a partir do *locus coeruleus* (LC; Cap. 38), a qual apresenta efeito inibitório semelhante sobre a transmissão no corno dorsal. Surpreendentemente, os opioides inibem esta via, ao invés de ativá-la. A utilização de antidepressivos tricíclicos para o controle da dor provavelmente depende da potencialização dessa via.

DOR NEUROPÁTICA

Doença neurológica que afeta a via sensitiva e pode produzir dor crônica intensa — a denominada *dor neuropática* — não relacionada a qualquer lesão de tecido periférico. Isto ocorre com alterações no sistema nervoso central, como acidente vascular cerebral (AVC) e esclerose múltipla, ou com afecções associadas a lesões de nervos periféricos, como traumas mecânicos, neuropatia diabética ou infecção por herpes-zóster. Os mecanismos fisiopatológicos subjacentes a este tipo de dor são pouco entendidos, embora se acredite que a atividade espontânea nos neurônios sensitivos lesados, em razão da expressão exagerada ou de redistribuição dos canais de sódio controlados por voltagem, seja um fator (Lai *et al.*, 2004; Chahine *et al.*, 2005). A parte simpática do sistema nervoso também desempenha algum papel, porque os neurônios sensitivos lesados podem expressar receptores α -adrenérgicos e desenvolver sensibilidade à norepinefrina que, em condições normais, não possuem. Deste modo, estímulos fisiológicos que provocam respostas simpáticas

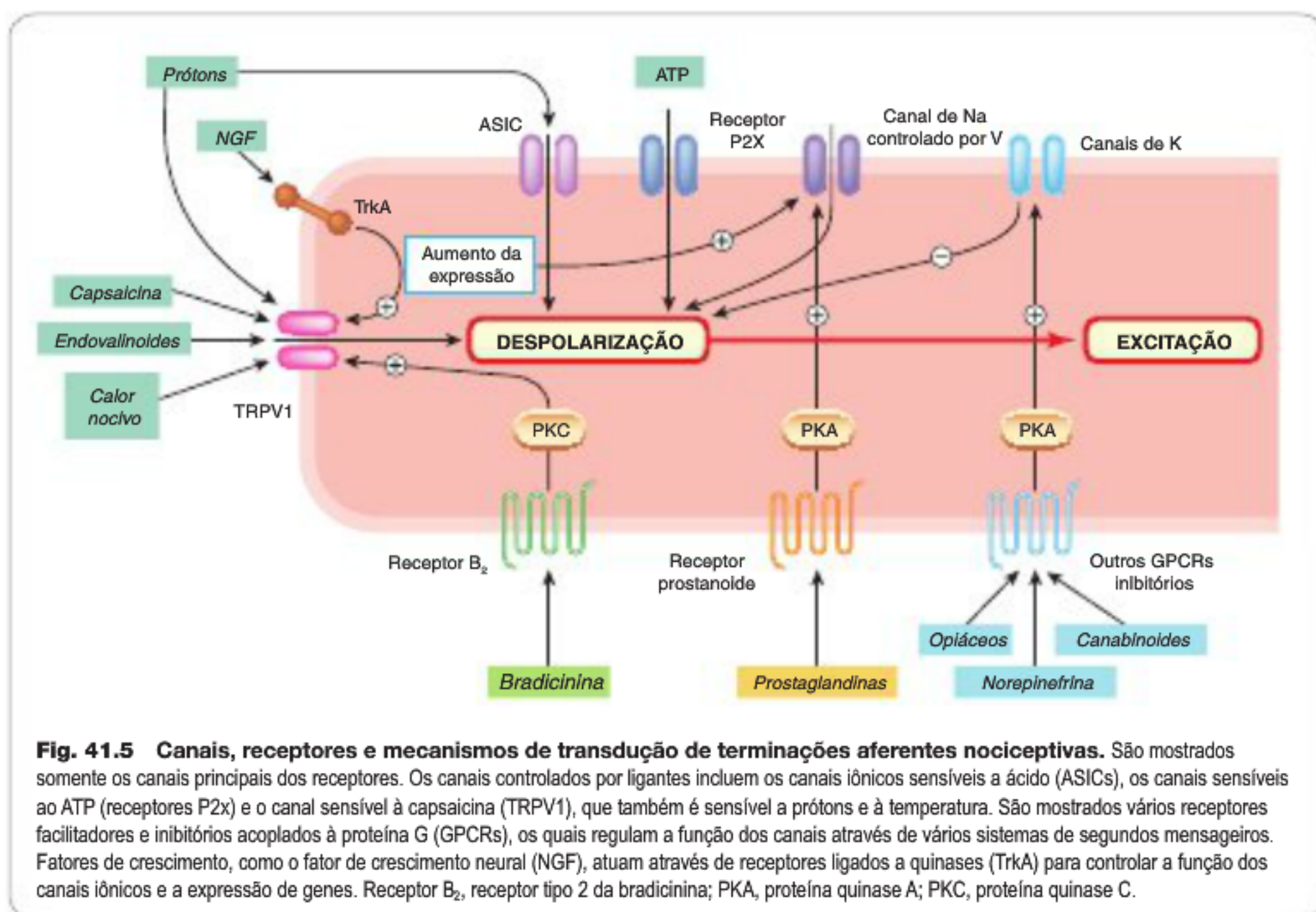


Fig. 41.5 Canais, receptores e mecanismos de transdução de terminações aferentes nociceptivas. São mostrados somente os canais principais dos receptores. Os canais controlados por ligantes incluem os canais iônicos sensíveis a ácido (ASICs), os canais sensíveis ao ATP (receptores P2x) e o canal sensível à capsaicina (TRPV1), que também é sensível a prótons e à temperatura. São mostrados vários receptores facilitadores e inibitórios acoplados à proteína G (GPCRs), os quais regulam a função dos canais através de vários sistemas de segundos mensageiros. Fatores de crescimento, como o fator de crescimento neural (NGF), atuam através de receptores ligados a quinases (TrkA) para controlar a função dos canais iônicos e a expressão de genes. Receptor B₂, receptor tipo 2 da bradicinina; PKA, proteína quinase A; PKC, proteína quinase C.

podem produzir dor intensa, fenômeno descrito clinicamente como dor mediada pelo simpático. A dor neuropática, que parece ser um componente de muitos tipos de dor clínica (inclusive afecções comuns, como a lombalgia e a dor do câncer, bem como a dor das amputações), responde muito pouco a analgésicos convencionais, porém pode ser aliviada por agentes antidepressivos e antiepilépticos (próxima seção). Novos alvos em potencial são discutidos no final deste capítulo.

DOR E NOCICEPÇÃO

▼ A percepção de estímulos nociceptivos (denominada *nocição*, por Sherrington) não é a mesma coisa que dor, que é uma experiência subjetiva e inclui forte componente emocional (afetivo). O grau de dor que um estímulo em particular produz, depende de muitos fatores que não o próprio estímulo. Reconhece-se, clinicamente, que muitos analgésicos, particularmente aqueles do tipo opioide, podem reduzir acentuadamente o sofrimento associado à dor, embora o paciente não relate alteração importante na intensidade da sensação real. O componente afetivo pode ser pelo menos tão significativo quanto o componente antinociceptivo, na ação destes fármacos. Portanto, costuma haver pouca correlação entre a atividade dos analgésicos em testes com animais (que avaliam principalmente a atividade antinociceptiva) e sua eficácia clínica.

SINALIZAÇÃO QUÍMICA NA VIA NOCICEPTIVA

QUIMIOSENSIBILIDADE DAS TERMINAÇÕES NERVOSAS NOCICEPTIVAS

Na maioria dos casos, a estimulação das terminações nociceptivas na periferia tem origem química. O excesso de estí-

mulos mecânicos ou térmicos obviamente pode causar dor aguda, mas a persistência de tal dor, depois de removido o estímulo, ou a dor decorrente de alterações inflamatórias ou isquêmicas nos tecidos, em geral, refletem alteração do ambiente químico dos aferentes de dor. O atual estado de conhecimentos é revisto por McMahon *et al.* (2006) e resumido na Figura 41.5.

Canais TRP — sensação térmica e dor

A família dos canais dos *receptores transitórios de potencial* (TRP, do inglês, *transient receptor potential*) compreende aproximadamente 27 ou mais canais iônicos estruturalmente relacionados, que servem para grande variedade de funções fisiológicas (para revisão, ver Flockerzi & Nilius, 2007). Dentro dessa família existe um grupo de canais presentes nos neurônios sensitivos que são ativados tanto por estímulos térmicos, através de ampla variação de temperaturas, quanto por agentes químicos (Tabela 41.1). Em relação à dor, os canais mais importantes são o TRPV1, TRPM8 e TRPA1 (Patapoutian *et al.*, 2009).

▼ A **capsaicina**, substância encontrada nas pimentas que lhes dá sua característica picante, excita seletivamente terminações nervosas nociceptivas, causando intensa dor se injetada na pele ou aplicada a estruturas sensíveis como a córnea.² Produz seu efeito através da ativação de TRPV1.³

²Qualquer pessoa que tenha esfregado os olhos depois de cortar pimentas sabe o que é isso.

³O receptor foi originalmente conhecido como receptor vaniloide, pois muitos compostos semelhantes à capsaicina são baseados na estrutura do ácido vanílico.

Tabela 41.1 Canais TRP termossensíveis expressos pelos neurônios sensitivos

Tipo do canal	TRPA1	TRPM8	TRPV4	TRPV3	TRPV1	TRPV2
Temperatura de ativação (°C)	< 17	8-28	> 27	> 33	> 42	> 52
Ativadores químicos	Icilina Óleo de Wintergreen (da planta <i>Gaultheria procumbens</i>) Óleo mostarda	Mentol Icilina Eucalipto Gerânio	4 α PDD	Cânfora Mentol Eugenol	Capsaicina Prótons Anandamida Cânfora Resiniferatoxina Eugenol	Δ^9 -THC

4 α PDD, 12,13-didecanoato de 4-alfa-forbol; Δ^9 -THC, Δ^9 tetra-hidrocanabinol.

Os agonistas, como a capsaicina, abrem o canal, que é permeável a Na⁺, Ca²⁺ e outros cátions, causando despolarização e início de potenciais de ação. O grande influxo de Ca²⁺ nas terminações nervosas periféricas também resulta em liberação de peptídeos (principalmente substância P e CGRP), causando intensas respostas vasculares e outras respostas fisiológicas. O influxo de Ca²⁺ pode ser o suficiente para causar degeneração das terminações nervosas, que leva dias ou semanas para se recuperar. Tentativas de usar capsaicina aplicada topicamente para aliviar afecções dolorosas da pele têm tido algum sucesso, mas o acentuado efeito irritante inicial é uma grande desvantagem. A capsaicina aplicada à bexiga causa degeneração das terminações aferentes primárias e tem sido usada para tratar incontinência associada à hiper-reatividade vesical no AVC ou em pacientes com trauma medular. Aferentes com fibras C na bexiga servem a uma função reflexa local, que promove esvaziamento quando a bexiga é distendida, tornando-se exagerado o reflexo quando se perde o controle central.

O TRPV1 responde não somente aos agonistas semelhantes à capsaicina, mas também a outros estímulos (Tabela 41.1), incluindo temperaturas superiores a 42°C (o limiar para dor) e concentrações de prótons na faixa micromolar (pH 5,5 e inferior), o que também causa dor. Portanto, o receptor apresenta características “polimodais” incomuns, que são parecidas com as observadas nos neurônios nociceptivos, e acredita-se que desempenhem papel central na nocicepção. Assim como muitos outros receptores ionotrópicos, o TRPV1 é modulado pela fosforilação, e várias substâncias causadoras de dor que atuam através dos receptores acoplados à proteína G (p. ex., bradicinina) agem sensibilizando o TRPV1. Uma pesquisa por ligantes endógenos para TRPV1 revelou, surpreendentemente, que a **anandamina** (mediador lipídico, previamente identificado como agonista dos receptores canabinoides; Cap. 18) também é agonista de TRPV1, embora menos potente que a capsaicina. Confirmando o papel do TRPV1 na nocicepção, foi descoberto que os camundongos nocaute para TRPV1 apresentam redução da responsividade ao calor nocivo e também falharam em mostrar hiperalgesia térmica em resposta à inflamação. Esta última observação é interessante, pois sabe-se que a expressão de TRPV1 aumenta na inflamação e que este pode ser o mecanismo-chave através do qual a hiperalgesia ocorre. Atualmente, algumas companhias farmacêuticas estão desenvolvendo antagonistas de TRPV1 como agentes analgésicos.

O TRPM8 e TRPA1 respondem ao frio, ao invés do calor (Tabela 41.1). O TRPM8 é importante na hipersensibilidade ao frio na neuropatia. Ele pode também ser capaz de originar um novo controle inibitório analgésico sobre impulsos nociceptivos nos estados de dor crônica (Fleetwood-Walker *et al.*, 2007). O TRPA1 é ativado em algumas análises experimentais por temperaturas baixas nocivas, cálcio, substância causadoras de dor e mediadores inflamatórios (Patapoutian *et al.*, 2009); portanto, pode também ser considerado um sensor polimodal.

Cininas

As substâncias mais ativas causadoras de dor são a *bradicinina* e a *calidina* (Cap. 17), dois peptídeos estreitamente relacionados, produzidos sob condições de lesão tecidual pela clivagem proteolítica das cininas ativas a partir de uma pro-

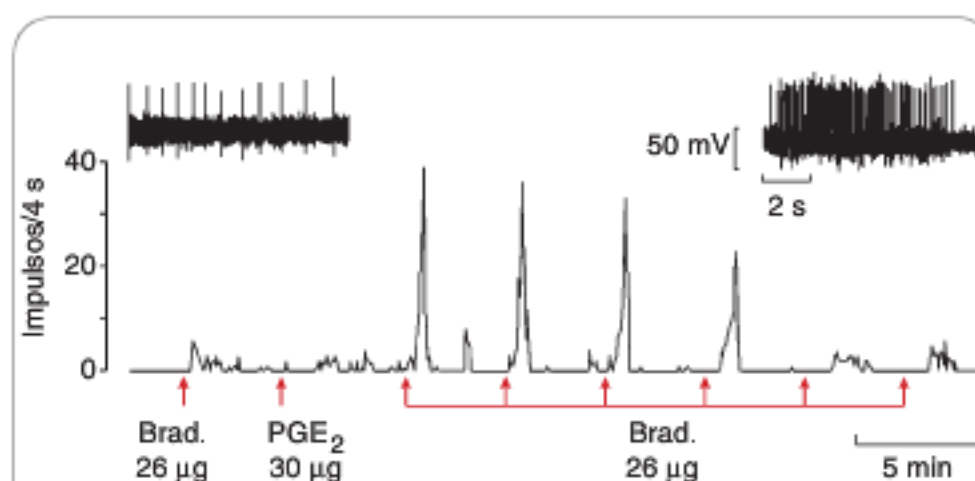


Fig. 41.6 Resposta de um neurônio aferente nociceptivo à bradicinina (Brad.) e prostaglandina. Os registros foram feitos de uma fibra aferente nociceptiva que inerva um músculo, e foram injetados fármacos na irrigação arterial. Registros superiores: registros de fibra única, mostrando descarga causada exclusivamente por bradicinina (à esquerda) e por bradicinina após injeção de prostaglandina (à direita). Traçado inferior: medidor de frequência registrando descarga em fibra única, mostrando realce de longa duração de resposta à bradicinina depois de uma injeção de prostaglandina E₂ (PGE₂). A própria prostaglandina não provocou descarga. (De Mense S 1981 Brain Res 225:95.)

teína precursora contida no plasma. A bradicinina é uma substância potente na geração da dor, atuando, em parte, por liberação de prostaglandinas, que aumentam fortemente a ação direta da bradicinina sobre as terminações nervosas (Fig. 41.6). A bradicinina atua sobre os receptores B₂ (Cap. 17) nos neurônios nociceptivos. Os receptores B₂ são acoplados à ativação de uma isoforma específica de proteína quinase C (PKC ϵ), que fosforila TRPV1 e facilita a abertura do canal TRPV1.

▼ A bradicinina é convertida, nos tecidos, por remoção de um resíduo arginina terminal em *des-Arg⁹bradicinina*, que atua seletivamente sobre os receptores B₁. Os receptores B₁ estão, normalmente, expressos em níveis muito baixos, mas sua expressão é fortemente suprarregulada em tecidos inflamados (Calixto *et al.*, 2004). Animais transgênicos nocaute, que não possuem nenhum dos dois tipos de receptores, mostram redução da hiperalgesia inflamatória. São conhecidos antagonistas específicos competitivos para os receptores B₁ e B₂, incluindo peptídeos, como o antagonista B₂ **icatibanto** (Cap. 17), bem como não peptídeos. Estes mostram propriedades analgésicas e anti-inflamatórias e podem mostrar-se adequados para uso clínico, servindo como analgésicos (Marceau & Regoli, 2004).

Prostaglandinas

As prostaglandinas não causam dor por si sós, mas intensificam fortemente o efeito produtor de dor de outros agentes,

como a 5-hidroxitriptamina ou a bradicinina (Fig. 41.6). As prostaglandinas das séries E e F são liberadas na inflamação (Cap. 17) e também durante isquemia tecidual. Os antagonistas dos receptores EP_1 reduzem a hiperalgesia inflamatória em modelos animais (Hall *et al.*, 2007). As prostaglandinas sensibilizam as terminações nervosas a outros agentes, em parte por inibição dos canais de potássio, e, em parte, por facilitação — através de reações de fosforilação do segundo mensageiro (Cap. 3) — dos canais de cátions abertos por agentes nociceptivos. É de interesse o fato de que a própria bradicinina causa liberação de prostaglandinas e, deste modo, tem poderoso efeito de “autossensibilização” sobre os aferentes nociceptivos. Outros eicosanoides, incluindo a prostaciclina, os leucotrienos e os instáveis derivados do ácido hidroxieicosatetraenoico (HETE) (Cap. 17), também podem ser importantes (Samad *et al.*, 2002). Os efeitos analgésicos dos AINEs (Cap. 26) decorrem da inibição da síntese de prostaglandinas.

Outros mediadores periféricos

Vários metabólitos e substâncias são liberados de células lesadas ou isquêmicas, ou de tecidos inflamados, incluindo ATP, prótons (produzidos por ácido láctico), 5-hidroxitriptamina, histamina e K^+ , muitos dos quais afetam as terminações nervosas nociceptivas.

O ATP excita as terminações nervosas nociceptivas por atuação sobre os receptores $P2X_3$ homoméricos, ou sobre os receptores heteroméricos $P2X_2/P2X_3$ (Cap. 16), canais iônicos operados por ligantes, que são seletivamente expressos por estes neurônios. A infrarregulação dos receptores $P2X_3$, por tecnologia DNA antissenso, reduz a dor inflamatória.⁴ Antagonistas deste receptor mostraram-se analgésicos em modelos animais (Jarvis, 2003) e podem ser desenvolvidos para uso clínico. Outros receptores $P2X$ ($P2X_4$ e $P2X_7$) são expressos na micróglia da coluna espinal; sua ativação resulta na liberação de citocinas e quimiocinas que, por sua vez, atuam nos neurônios adjacentes para promoção de hipersensibilidade. ATP e outros mediadores do tipo purina, como a adenosina, também desempenham papel no corno posterior, e outros tipos de purinorreceptores também poderão ser acionados por analgésicos no futuro (Sawynok, 2007).

O pH baixo excita os neurônios aferentes nociceptivos, em parte, por abertura de canais de cátions ativados por prótons (canais iônicos sensíveis a ácidos), e, em parte, por facilitação de TRPV1 (ver anteriormente).

A 5-hidroxitriptamina causa excitação, mas estudos com antagonistas sugerem que desempenha, no máximo, um papel menor. A histamina também é ativa, mas causa prurido, e não dor real. Ambas as substâncias são liberadas localmente na inflamação (Cap. 17).

Em resumo, as terminações para dor podem ser ativadas ou sensibilizadas por ampla variedade de mediadores endógenos cujos receptores costumam estar suprarregulados ou infrarregulados sob condições fisiopatológicas. A neuroplasticidade desempenha importante papel nos estados de dor persistente, independentemente de sua causa primária; não é de surpreender que as vias de sinalização tenham muito em comum com as vias envolvidas em outras patologias dos SNC discutidas em capítulos posteriores, e sejam, pelo menos, tão complexas quanto elas. As estratégias para desenvolver a próxima onda de analgésicos, portanto, seguem linhas semelhantes.⁵

⁴Camundongos nocaute para $P2X_3$, diferentemente, são razoavelmente normais a este respeito, presumivelmente porque existem outros mecanismos.

⁵Os céuticos podem argumentar que enfrentam obstáculos semelhantes em relação a especificidade e efeitos adversos.

Mecanismos de dor e nocicepção



- A nocicepção é o mecanismo pelo qual estímulos periféricos nocivos são transmitidos ao sistema nervoso central. Dor é uma experiência subjetiva, nem sempre associada à nocicepção.
- Nociceptores polimodais (NPMs) são o principal tipo de neurônio sensitivo periférico que responde a estímulos nocivos. A maioria é de fibras C não mielinizadas cujas terminações respondem a estímulos térmicos, mecânicos e químicos.
- Os estímulos químicos que atuam sobre os NPMs para causar dor incluem bradicinina, prótons, ATP e vaniloides (p. ex., capsaicina). Os NPMs são sensibilizados pelas prostaglandinas, o que explica o efeito analgésico de fármacos semelhantes à **aspirina**, particularmente na presença de inflamação.
- O receptor vaniloide TRPV1 (receptor 1 vaniloide com potencial para receptor transitório) responde ao calor nocivo, bem como a agonistas semelhantes à **capsaicina**. O mediador lipídico **anandamida** é um agonista nos receptores vaniloides, bem como agonista dos receptores canabinoides endógenos.
- As fibras nociceptivas terminam nas camadas superficiais do corno posterior, formando conexões sinápticas com neurônios de transmissão que se dirigem ao tálamo.
- Os neurônios NPMs liberam glutamato (transmissor rápido) e vários peptídeos (especialmente a substância P) que atuam como transmissores lentos. Também são liberados peptídeos periféricamente que contribuem para inflamação neurogênica.
- A dor neuropática, associada à lesão dos neurônios da via nociceptiva, e não a estímulo periférico excessivo, é frequentemente componente de estados dolorosos crônicos e podem responder mal aos analgésicos opioides.

TRANSMISSORES E MODULADORES DA VIA NOCICEPTIVA

A família dos peptídeos opioides endógenos (Cap. 19) desempenha papel fundamental na modulação da transmissão nociceptiva. Os analgésicos opioides atuam nos diferentes receptores desses peptídeos.

Acredita-se que inúmeros neuropeptídeos desempenhem papéis fundamentais na transmissão da informação nociceptiva no corno dorsal da medula espinal. Eles incluem a substância P, o CGRP e a galanina, cada um deles sendo expresso pelos neurônios nociceptivos aferentes, e deve-se notar que eles podem ser liberados quer nos terminais nervosos periféricos, quer nos centrais. Na periferia, a substância P e o CGRP produzem algumas das características da inflamação neurogênica, enquanto a galanina é anti-inflamatória. Os antagonistas de CGRP apresentam potencial para o tratamento da enxaqueca (Cap. 15), mas não como analgesia em outros estados de dor. No corno dorsal, a substância P pode estar envolvida no efeito de somação temporal e sensibilização central. Em modelos animais, os antagonistas da substância P nos receptores NK_1 mostra-

ram-se fármacos analgésicos eficazes, porém nos testes clínicos não mostraram o mesmo potencial em humanos, portanto as esperanças de desenvolvimento de um novo tipo de fármaco analgésico para uso clínico mostraram-se infrutíferas até o momento (Hill & Oliver, 2007). O motivo para essa falha ainda não está claro, porém pode implicar que a substância P seja menos importante como mediador da dor em humanos do que em ratos.

Outros mediadores incluem os seguintes:

- O glutamato (Cap. 37) é liberado de neurônios aferentes primários e, atuando sobre os receptores AMPA, é responsável pela transmissão sináptica rápida na primeira sinapse no corno posterior. Também há uma resposta mais lenta mediada pelo receptor NMDA, que é importante em relação ao fenômeno de somação temporal (*wind-up*) (Fig. 41.3).
- O GABA (Cap. 37) é liberado por interneurônios da medula espinal e inibe a liberação de transmissor por terminações aferentes primárias no corno posterior.
- O ATP é mediador de um componente da transmissão sináptica rápida na primeira sinapse no corno dorsal, bem como atua nas fibras primárias aferentes para excitá-las (ver anteriormente).
- A 5-hidroxitriptamina é o transmissor dos neurônios inibitórios que se dirigem da RVM para o corno posterior.
- A norepinefrina é o transmissor da via inibitória do LC ao corno posterior e, possivelmente, nas outras vias antinociceptivas.
- A adenosina desempenha duplo papel na regulação da transmissão nociceptiva, com a ativação de receptores A_1 causando analgesia, por atuar tanto nas terminações nervosas periféricas quanto sobre os neurônios do corno posterior, enquanto a ativação dos receptores A_2 na periferia promove o oposto (Liu & Salter, 2005). Há evidências de vias purinérgicas inibitórias descendentes atuando sobre a transmissão de dor através dos receptores A_1 .

FÁRMACOS ANALGÉSICOS

FÁRMACOS OPIOIDES

O ópio é um extrato do suco da papoula *Papaver somniferum*, que contém **morfina** e outros alcaloides relacionados. Vem sendo usado com finalidades sociais e medicinais há milhares de anos como agente promotor de euforia, analgesia e para evitar a diarreia. Foi introduzido na Grã-Bretanha no final do século XVII; geralmente, é administrado por via oral como “tintura de láudano”, cuja dependência adquiriu certo selo social durante os 200 anos seguintes. A situação mudou quando foram inventadas a seringa hipodérmica e a agulha em meados do século XIX, e a dependência de opioides começou a assumir significado mais sinistro (Cap. 48).

O campo dos opioides é completamente revisto por Corbett *et al.* (2006).

ASPECTOS QUÍMICOS

A estrutura da morfina (Fig. 41.7) foi determinada em 1902, e, desde então, muitos compostos opioides semissintéticos (produzidos por modificação química da morfina) e inteiramente sintéticos foram estudados.

Análogos da morfina

A morfina é um derivado fenantrênico com dois anéis planares e duas estruturas alifáticas em anel, que ocupam um plano aproximadamente em ângulo reto com o restante da molécula (Fig. 41.7). As partes mais importantes da molécula

para a atividade opioide são os grupamentos hidroxila livres no anel benzênico que está ligado ao átomo de nitrogênio através de dois átomos de carbono. Têm sido produzidas variantes da molécula da morfina por substituição em um ou ambos os grupamentos hidroxila (p. ex., **diamorfina**⁶ 3,6-diacetilmorfina, **codeína** 3-metoximorfina e **oxycodona**). A substituição de um substituinte volumoso no átomo de nitrogênio introduz a atividade antagonista na molécula (p. ex., **naloxona**).

Derivados sintéticos

Série da fenilpiperidina. A **petidina** (conhecida como meperidina nos Estados Unidos), o primeiro fármaco semelhante à morfina inteiramente sintético (Fig. 41.7), foi descoberta acidentalmente quando estavam sendo procurados novos fármacos semelhantes à atropina. É quimicamente diferente da morfina, embora suas ações farmacológicas sejam muito semelhantes. A **fentanila** e a **alfentanila**, assim como a **sufentanila** (não é usada no Reino Unido), são derivados mais potentes e com ação mais curta. A **remifentanila** foi desenhada como um potente análogo da fentanila, é rapidamente degradada pelas esterases, tanto no sangue quanto nos tecidos, resultando em eliminação rápida.

Série da metadona. A **metadona**, embora não tenha relação química óbvia, em sua fórmula estrutural, com a da morfina, assume conformação semelhante em solução, e foi elaborada por referência a características estruturais tridimensionais comuns com a morfina e a petidina (Fig. 41.7).

Série do benzomorfanos. Terapeuticamente, o membro mais importante dessa classe é a **pentazocina** (Fig. 41.7). Os benzomorfanos diferem da morfina no seu perfil de ligação ao receptor (ver adiante), e também apresentam algumas ações e efeitos adversos diferentes. A **ciclazocina** foi uma

Analgésicos opioides



• Terminologia:

- **opioide:** qualquer substância, endógena ou sintética, que produz efeitos semelhantes aos da morfina e que são bloqueados por antagonistas como a **naloxona**
- **opiáceos:** compostos como a **morfina** e a **codeína**, que são encontrados na papoula
- **analgésicos narcóticos:** termo antigo para opioides; o termo narcótico refere-se à capacidade de induzir o sono. Infelizmente, esse termo foi subsequentemente sequestrado e inadequadamente utilizado por alguns para se referir aos fármacos com potencial abusivo (Cap. 48).
- Os agonistas semelhantes à morfina mais importantes incluem a **diamorfina**, a **oxycodona** e a **codeína**.
- Os principais grupos de análogos sintéticos são as piperidinas (p. ex., **petidina** e **fentanila**), os fármacos semelhantes à metadona, os benzomorfanos (p. ex., **pentazocina**) e os derivados da tebaína (p. ex., **buprenorfina**).
- Os analgésicos opioides podem ser administrados por via oral, parenteral ou intratecal, para produzir analgesia.

⁶Enquanto “diamorfina” é o Nome Internacional Não Próprio recomendado, esse fármaco é mais bem conhecido como heroína.

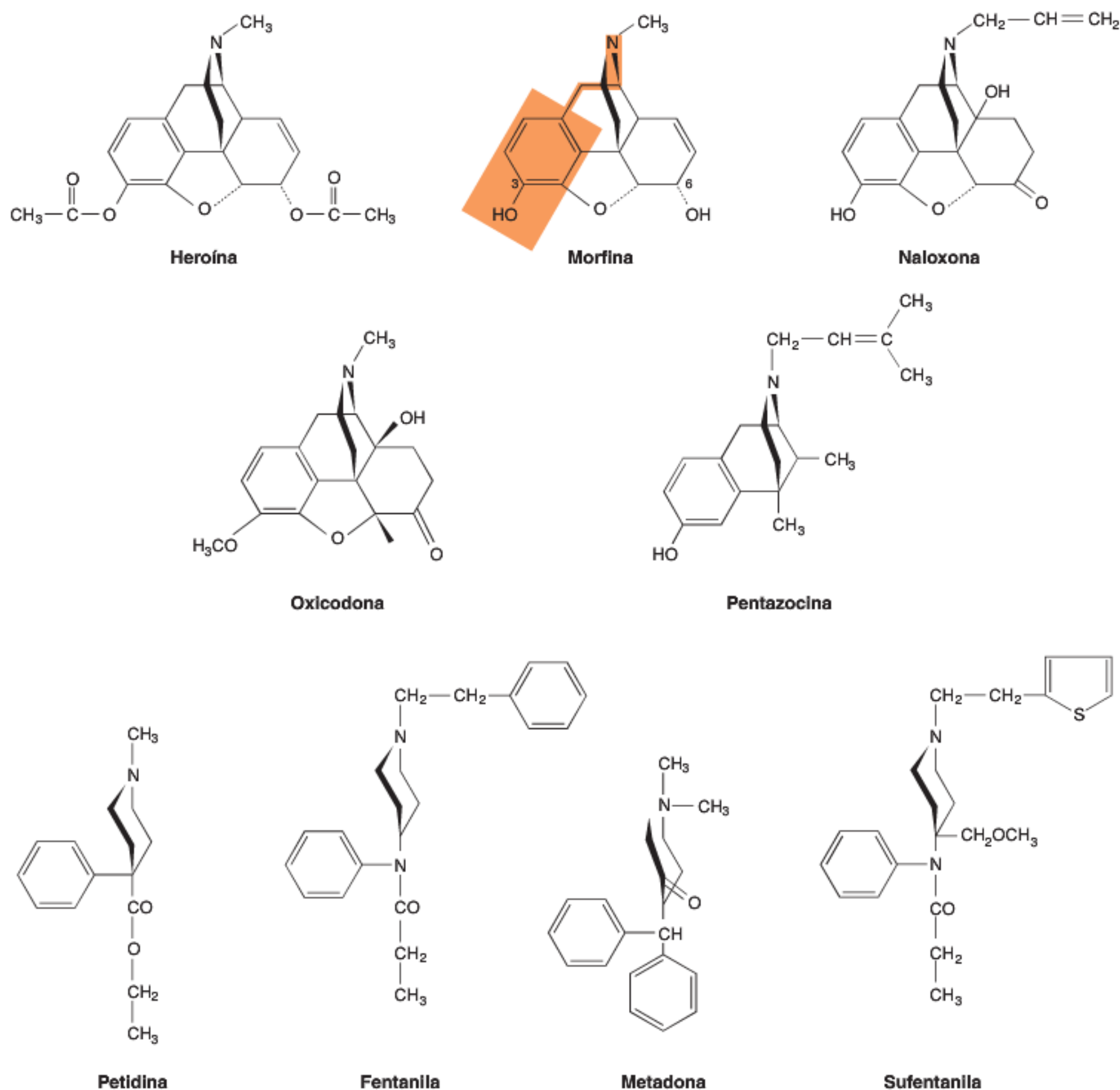


Fig. 41.7 Estruturas de alguns analgésicos opioides. A área realçada indica a parte da molécula da morfina que é estruturalmente semelhante à tirosina, o aminoácido N-terminal nas endorfinas. Os átomos de carbono 3 e 6 na estrutura da morfina estão assinalados. A diarmorfina (heroína) é a 3,6-diacetilmorfina e a morfina é metabolizada pela adição de um grupamento glicuronídeo, tanto na posição 3, quanto na posição 6.

ferramenta farmacológica importante na descrição original do receptor putativo σ (ver adiante); não é utilizada no Reino Unido.

Derivados da tebaína. A **buprenorfina** assemelha-se à morfina, porém é um agonista parcial que se liga de forma muito firme aos receptores opioides. Devido ao fato de ser agonista parcial, induz menos depressão respiratória que os outros opioides. É um fármaco muito potente, que pode também antagonizar o efeito de outros opioides. A **etorfina**

é um agonista total muito potente utilizado na prática veterinária.

RECEPTORES OPIOIDES

A proposta de que os opioides induzem analgesia e seus outros efeitos comportamentais através da interação com receptores específicos surgiu pela primeira vez na década de 1950, e baseava-se nos requisitos estruturais e estereoquímicos específicos e essenciais para essa atividade. Entretanto,

Tabela 41.2 Efeitos funcionais associados aos principais tipos de receptores opioides

Receptor (terminologia clássica)	μ	δ	κ	ORL ₁
Receptor (nova terminologia recomendada)	MOPr	DOPr	COPr	NOPr
Analgesia				
Supraespinal	+++	–?	–	Antioioid ^a
Espinal	++	++	+	++
Periférica	++	–	++	–
Depressão respiratória	+++	++	–	–
Constricção da pupila	++	–	+	–
Redução da mobilidade gastrointestinal	++	++	+	–
Euforia	+++	–	–	–
Disforia e alucinações	–	–	+++	–
Sedação	++	–	++	–
Catatonía	–	–	–	++
Dependência física	+++	–	–	–

^aInicialmente, acreditava-se que os agonistas de ORL₁ produziam nocicepção ou hiperalgesia, porém, mais tarde, foi mostrado que eles revertem os efeitos analgésicos supraespinais dos agonistas endógenos ou exógenos do receptor opioide μ .

somente com o desenvolvimento de moléculas com atividade antagonista (primeiro a **nalorfina**, e depois a **naloxona**) que a noção de um receptor específico foi aceita. Martin e colaboradores forneceram, então, a evidência para múltiplos tipos de receptores opioides. Eles propuseram três tipos de receptor, denominados μ , κ e σ ,⁷ para os quais os agonistas prototípicos são a morfina, a cetociclazocina e a N-alilnormetazocina (SKF 10047), respectivamente. Posteriormente, no início da década de 1970, três grupos de pesquisadores liderados por Simon, Snyder e Terenius, simultaneamente, descreveram a utilização da ligação de radioligantes para demonstrar a presença dos receptores μ no cérebro.

Por que existem receptores específicos no cérebro para morfina, um fármaco que está presente na papoula? Hughes e Kosterlitz pensaram que deve haver uma substância endógena ou substâncias no cérebro que ativam esses receptores.⁸ Em 1975, eles descreveram o isolamento e a caracterização dos primeiros ligantes endógenos, as **encefalinas**. Atualmente, sabemos que as encefalinas são somente dois dos membros de uma grande família de peptídeos opioides endógenos conhe-

cidos coletivamente como **endorfinas**, todas com um resíduo de tirosina no N-terminal. A estrutura química da tirosina inclui um grupamento amina separado do anel fenólico por dois átomos de carbono. Essa mesma estrutura (fenol-2 átomos de carbono-amina) também é encontrada na estrutura da morfina (Fig. 41.7). Provavelmente, é somente uma coincidência que a papoula sintetize uma molécula de alcaloides semirrígida, a morfina, cuja parte da estrutura se assemelha ao resíduo de tirosina dos peptídeos opioides endógenos.

Após a descoberta das encefalinas, outro receptor, o δ , foi descoberto utilizando-se uma combinação do manuseio farmacológico clássico e de radioligantes. Mais tarde, outro receptor opioide (ORL₁) que apresenta acentuado grau de homologia na sequência (> 60%) com os receptores opioides μ , δ e κ , foi identificado, utilizando-se técnicas de clonagem, embora o antagonista naloxona não se ligue a esse novo receptor opioide. A terminologia utilizada para os receptores opioides passou por diversas revisões ao longo dos últimos anos; neste capítulo, utilizaremos a terminologia clássica. Os quatro receptores opioides, μ , δ , κ e ORL₁ são receptores acoplados à proteína G (Cap. 3).⁹ Os principais efeitos comportamentais resultantes de suas ativações encontram-se resumidos na Tabela 41.2. A interação de diferentes peptídeos opioides endógenos com os diferentes tipos de receptores encontra-se na Tabela 41.3. Alguns agentes que são usados como ferramentas experimentais para distinguir os diferentes tipos de receptores também são mostrados.

O desenvolvimento de cepas de camundongos transgênicos sem três dos receptores opioides (Kieffer, 1999) revelou

⁷O “receptor” σ não é mais considerado um receptor opioide. Isso foi postulado para dar conta dos efeitos disforicos (ansiedade, alucinações, pesadelos etc.) produzidos por alguns opioides. Atualmente, é aceito que esses efeitos são resultantes de um bloqueio do poro do canal do receptor NMDA induzido pelo fármaco, um efeito que também é causado por outros fármacos como a cetamina (Cap. 40). Assim, o termo receptor σ também tem sido utilizado para descrever outros sítios de receptores não NMDA, e foi proposta uma subdivisão em σ_1 e σ_2 (Hashimoto e Ishiwata, 2006). Essas proteínas podem ser novos alvos para fármacos para alterações psiquiátricas.

⁸Atualmente, pode ser óbvio que, se existe um receptor, provavelmente também existe um ligante endógeno para esse receptor, mas foi a busca e a subsequente descoberta das encefalinas que deram crédito a essa ideia. Entretanto, existem exceções a essa regra. Por exemplo, embora muitos ligantes endógenos para o “receptor” de benzodiazepínicos ou o sítio de ligação no receptor GABA_A tenham sido sugeridos, até o momento nenhum atingiu completa aceitação (Cap. 43).

⁹Os receptores de opioides são incomuns entre os receptores acoplados à proteína G. Primeiramente, existem muitos peptídeos opioides (20 ou mais), mas somente quatro receptores. Diferentemente, a 5-hidroxitriptamina, por exemplo, é um mediador único que interage com muitos receptores (cerca de 14), o que é o padrão mais comum. Segundo, todos os quatro tipos de receptores são acoplados aos mesmos tipos de proteína G (G_i/G_o) e, portanto, ativam o mesmo espectro de mecanismo efetor. Em contraste, outras famílias de receptores (p. ex., receptores muscarínicos) acoplam-se a diferentes tipos de proteína G e, portanto, originam diferentes respostas celulares (Cap. 13).

Tabela 41.3 Fármacos receptor-seletivos para os peptídeos opioides endógenos

	μ	δ	κ	ORL ₁
Peptídeos endógenos				
β -endorfina	+++	+++	+	–
Leuencefalina	(++)	+++	+	–
Metencefalina	++	+++	+	–
Dinorfina	+	+	+++	–
Orfanina FQ/noniceptina ^a	–	–	–	+++
Ferramentas de pesquisa				
Agonistas				
DAMGO ^b	+++	–	–	–
DPDPE ^b	–	++	–	–
Enadolina	–	–	+++	–
Ro64-6198	–	–	–	+++
Antagonistas				
CTOP ^b	+++	–	–	–
Naltrindol	–	+++	+	–
Nor-binaltorfimina	+	+	+++	–
SB 612111	–	–	–	+++

Nota: + representa atividade agonista; entre parênteses são agonistas parciais; – ausência de atividade ou atividade fraca.

^aO ligante endógeno para o receptor ORL₁ é descrito na literatura, tanto como orfanina, quanto como nociceptina.

^bDAMGO, DPDPE e CTOP são peptídeos sintéticos.

que os principais efeitos farmacológicos da morfina, incluindo a analgesia, são mediados pelo receptor μ .

Todos os quatro receptores opioides parecem formar complexos de receptores, tanto homoméricos, como heteroméricos (Milligan, 2004). Os receptores opioides são, de fato, bastante promíscuos e podem formar heterodímeros com receptores não opioides. A heterodimerização entre os receptores opioides mostrou resultar em alterações na farmacologia dos receptores, desde aquelas observadas com os receptores monoméricos, o que pode explicar alguns dos subtipos de cada receptor que têm sido propostos. Outro nível de complexidade pode refletir o “agonismo proteico” (Cap. 3), onde diferentes ligantes atuando sobre o mesmo receptor opioide podem extrair diferentes respostas celulares e diferentes tráfegos de receptores (Kelly *et al.*, 2008).

AGONISTAS E ANTAGONISTAS

Os opioides variam não somente em sua especificidade para receptores, mas também em sua eficácia nos diferentes tipos de receptor. Desse modo, alguns agentes atuam como agonistas ou agonistas parciais em um tipo de receptor, e antagonistas ou agonistas parciais em outro, produzindo quadro farmacológico muito complicado.

São reconhecidas quatro categorias farmacológicas principais:

1. **Agonistas puros.** Estes podem ser tanto peptídeos (endógenos ou sintéticos) ou não peptídeos, como a

Receptores de opioides



- Os receptores μ são responsáveis pela maioria dos efeitos analgésicos dos opioides e por alguns dos principais efeitos adversos (p. ex., depressão respiratória, euforia, sedação e dependência). A maioria dos opioides analgésicos é agonista dos receptores μ .
- A ativação dos receptores δ resulta em analgesia, mas também podem ser pró-convulsivante.
- Os receptores κ contribuem para a analgesia em nível espinal e podem causar sedação, disforia e alucinações. Alguns analgésicos são mistura de agonistas κ /antagonistas μ .
- Os receptores ORL₁ também são membros da família de receptores opioides. A ativação resulta em efeito antiopioide (supraespinal), analgesia (espinal), imobilidade e dificuldade de aprendizado.
- Os receptores σ não são receptores de opioides verdadeiros, mas são o sítio de alguns fármacos psicotomiméticos, com os quais alguns opioides também interagem.
- Todos os receptores opioides são ligados através de proteínas Gi/Go e, portanto, abrem os canais de potássio (causando hiperpolarização) e inibem a abertura dos canais de cálcio (inibem a liberação do transmissor). Além disso, eles inibem a adenilil ciclase e ativam a via das MAP quinases (EKR).
- Os heterodímeros funcionais, formados pela combinação de diferentes tipos de receptores opioides ou com outros tipos de receptor acoplado à proteína G, podem ocorrer e dar origem a uma futura diversidade farmacológica.

etorfina e a metadona. Todos apresentam acentuada afinidade pelos receptores μ e, em geral, afinidade mais baixa pelos sítios δ e κ . Entretanto, a metadona possui atividade sobre outros receptores não opioides, o que pode explicar sua grande variedade de efeitos adversos.

2. **Agonistas parciais.** A **morfina** é, de fato, um agonista parcial nos receptores opioides μ . Isso pode surpreender alguns médicos devido ao fato de ela ser um potente analgésico que pode, em doses elevadas, induzir à morte em razão de depressão respiratória grave. Entretanto, quando consideramos a ativação do receptor, a morfina apresenta eficácia intrínseca menor do que os agonistas puros. Outros fármacos opioides, notavelmente a **codeína** e o **dextropropoxifeno**, algumas vezes são denominados agonistas fracos, porque seus efeitos máximos, analgésicos e adversos, são menores que os da morfina.
3. **Misto de agonistas-antagonistas.** Estes fármacos, representados pela **nalorfina** e **pentazocina**, combinam grau de atividade κ agonista e μ antagonista (ou fraca atividade agonista parcial). A maioria dos fármacos neste grupo tende a causar disforia, e não euforia, provavelmente por atuar no receptor κ .
4. **Antagonistas.** Estes fármacos podem produzir muito pouco efeito quando administrados isoladamente, porém bloqueiam os efeitos dos opioides. Os exemplos mais importantes são a **naloxona** e a **naltrexona**.

MECANISMO DE AÇÃO DOS OPIOIDES

Provavelmente, os opioides têm sido estudados mais intensamente que qualquer outro grupo de fármacos, no esforço de compreender seus efeitos poderosos em termos moleculares, celular e fisiológicos, e usar estes conhecimentos para

desenvolver novos fármacos que se tornem analgésicos com vantagens significativas sobre a morfina. Ainda assim, a morfina — descrita por Osler como “o próprio medicamento de Deus” — continua a ser o padrão contra o qual os novos analgésicos são ensaiados.

Ações celulares

Todos os quatro tipos de receptores opioides pertencem à família de receptores acoplados à proteína G_i/G_o . Portanto, os opioides exercem efeitos poderosos sobre os canais iônicos presentes na membrana neuronal, através do acoplamento direto com proteína G ao canal. Os opioides promovem a abertura de um tipo específico de canal de potássio (canal de potássio retificador interno) e inibem a abertura de canais de cálcio controlados por voltagem (principalmente o tipo N de canal de cálcio). Estes efeitos de membrana reduzem a excitabilidade neuronal (porque o aumento da condutância de K^+ causa hiperpolarização da membrana, fazendo com que seja menos provável que a célula dispare potenciais de ação) e reduzem a liberação de transmissores (pela inibição da entrada de Ca^{2+}). O efeito global, portanto, é inibitório ao nível celular. Não obstante, os opioides aumentam a atividade em algumas vias neuronais (ver adiante). Eles fazem isso através de um processo de *desinibição*, em que causam excitação dos neurônios de projeção por supressão das descargas de interneurônios inibitórios, o que tonicamente inibe os neurônios de projeção (Cap. 36, Fig. 36.2).

Ao nível bioquímico, todos os quatro tipos de receptores inibem a adenilil ciclase e levam à ativação da MAP quinase (ERK; Cap. 3). Essas respostas celulares provavelmente são importantes na mediação das alterações adaptativas de longo prazo que ocorrem em resposta à ativação prolongada do receptor e que, para os receptores μ , podem ser responsáveis pelo fenômeno de dependência física (Cap. 48).

Ao nível celular, contudo, todos os quatro tipos de receptores opioides medeiam efeitos muito semelhantes. É a sua distribuição anatomicamente heterogênea pelo SNC que dá origem às diferentes respostas que ocorrem com os agonistas seletivos para cada tipo de receptor.

Sítios de ação dos opioides para produção de analgesia

Os receptores de opioides distribuem-se amplamente no cérebro e na medula espinal. Os opioides são eficazes como analgésicos se injetados em doses mínimas dentro de um número de núcleos cerebrais específicos (como o córtex insular, amígdala, hipotálamo, região PAG e RMV), assim como dentro do corno posterior da medula espinal (Fig. 41.4 e, para uma descrição mais completa, Fields, 2004). Existem evidências que sugerem que a analgesia supraespinal dos opioides envolve a liberação de peptídeos opioides endógenos, tanto dos locais supraespinais, quanto dos espinais, e que, ao nível espinal, existe também um componente da analgesia que é resultado da liberação de serotonina (5-HT) das fibras inibitórias descendentes. A interrupção cirúrgica da via descendente, a partir da RMV até a medula espinal, reduz a analgesia induzida pela morfina que foi administrada sistemicamente ou microinjetada dentro dos sítios supraespinais, implicando que, em humanos, a combinação dos efeitos dos sítios supraespinais e espinais contribui para a resposta analgésica.

Ao nível espinal, a morfina inibe a transmissão de impulsos nociceptivos através do corno posterior e suprime os reflexos espinais nociceptivos, mesmo nos pacientes com transecção da medula espinal. Pode atuar de forma pré-sináptica, para inibir a liberação de diferentes neurotransmissores das terminações aferentes primárias nos neurônios do corno posterior, assim como atuar de forma pós-sináptica para reduzir a excitabilidade dos neurônios no corno dorsal.

Também há evidências (Sawynok, 2003) de que os opioides inibem a descarga de terminações aferentes nociceptivas

na periferia, particularmente sob condições de inflamação, nas quais aumenta a expressão dos receptores de opioides pelos neurônios sensitivos. A injeção de morfina no joelho, após cirurgia dessa articulação, promove analgesia eficaz, solapando a crença antiga de que a analgesia por opioides seja um fenômeno exclusivamente central.

AÇÕES FARMACOLÓGICAS

A morfina é típica de muitos opioides analgésicos e será tomada como composto de referência.

Os efeitos mais importantes da morfina ocorrem no SNC e no trato gastrointestinal, embora tenham sido descritos numerosos efeitos de significância menor sobre muitos outros sistemas.

Efeitos sobre o sistema nervoso central

Analgesia

A morfina tem efeito na maioria dos tipos de dores agudas e crônicas, embora os opioides, em geral, sejam menos eficazes nas síndromes de dor neuropática (como a do membro fantasma e outros tipos de dor de desaferenciação, e a neuralgia do trigêmeo) do que na dor associada à lesão tecidual, inflamação ou crescimento tumoral.

Além de ser antinociceptiva, a morfina também reduz o componente afetivo da dor. Isto reflete sua ação supraespinal, possivelmente ao nível do sistema límbico, que provavelmente está envolvido no efeito produtor de euforia. Fármacos como a pentazocina compartilham as ações antinociceptivas da morfina, mas têm muito menos efeitos sobre a resposta psicológica à dor.

Tanto em estudos em animais quanto em pacientes que receberam opioides para alívio da dor, a exposição prolongada aos opioides pode, algumas vezes, paradoxalmente induzir o estado de hiperalgesia no qual podem ocorrer sensação de dor ou alodinia (Chu *et al.*, 2008). Isso pode aparecer na forma de redução da resposta analgésica à determinada dose de opioides, porém não deve ser confundido com tolerância, que é a redução da responsividade devida, em grande parte, à dessensibilização do receptor μ (ver adiante), e ocorre com outros comportamentos induzidos pelos opioides, além da analgesia. A hiperalgesia parece possuir componentes periféricos, espinais e supraespinais. Ao nível celular, os mecanismos responsáveis por esse fenômeno ainda não estão claros, mas parece envolver a PKC e a ativação dos receptores NMDA. A hiperalgesia induzida por opioides pode ser reduzida com a utilização da cetamina, um antagonista do NMDA, propofol, um agonista dos receptores α_2 -adrenérgicos, e com inibidores da COX-2. A mudança para outro opioide também pode reduzir a hiperalgesia; neste caso, a metadona pode ser uma boa escolha, já que é um antagonista fraco do receptor NMDA.

Euforia

A morfina causa potente sensação de contentamento e bem-estar (Cap. 48). Este é um componente importante de seus efeitos analgésicos, porque a agitação e a ansiedade, associadas a uma doença dolorosa ou trauma, são assim reduzidas. Se a morfina ou a diamorfina (heroína) forem administradas por via intravenosa, o resultado será um “ímpeto súbito” que se assemelha a um “orgasmo abdominal”. A euforia produzida pela morfina depende consideravelmente das circunstâncias. Nos pacientes angustiados, é pronunciada, mas nos pacientes acostumados à dor crônica, a morfina causa analgesia com pouca ou nenhuma euforia. Alguns pacientes relatam agitação, e não euforia, sob estas circunstâncias.

A euforia é mediada através dos receptores μ enquanto a ativação dos receptores κ produz disforia e alucinações (Tabela 41.2). Desse modo, diferentes opioides variam muito no grau de euforia que produzem. Isto não ocorre com a codeína, ou com a pentazocina, em grau acentuado.

Depressão respiratória

A depressão respiratória, resultando em aumento da PCO_2 arterial, ocorre com uma dose normal analgésica de morfina ou compostos relacionados, embora em pacientes com dor grave o grau de depressão respiratória produzido possa ser menor do que o antecipado. A depressão respiratória é mediada por receptores μ . O efeito depressor está associado à diminuição da sensibilidade do centro respiratório à PCO_2 arterial e à inibição da geração do ritmo respiratório. As alterações na PCO_2 são detectadas por neurônios quimiossensíveis no tronco cerebral e no núcleo medular. O aumento do CO_2 arterial (hipercapnia), portanto, normalmente resulta em aumento compensatório na taxa de ventilação (V_E) por minuto. Em algumas das regiões quimiossensíveis, os opioides exercem efeito depressivo na resposta hipercápica, fazendo com que o aumento da V_E não seja suficiente para contrabalançar o aumento de CO_2 . Os movimentos respiratórios são originados da atividade de um gerador de ritmo (*complexo pré-Bötzinger*), dentro da coluna respiratória ventral da medula. Os receptores μ dos opioides estão localizados nessa região, e a injeção local de agonistas de opioides reduz a frequência respiratória.

A depressão respiratória pelos opioides não é acompanhada por depressão dos centros bulbares que controlam a função cardiovascular (diferentemente da ação dos anestésicos e outros depressores gerais). Isto significa que a depressão respiratória produzida pelos opioides é muito mais tolerada que um grau semelhante de depressão causado por, digamos, um barbitúrico. Não obstante, a depressão respiratória é o efeito adverso mais problemático desses fármacos e, diferentemente daquele causado por depressores gerais do SNC, ocorre em doses terapêuticas. É a causa mais comum de óbito na intoxicação aguda por opioides.

Depressão do reflexo da tosse

A supressão da tosse, (efeito antitosse; Cap. 27), surpreendentemente, não se correlaciona estreitamente com as ações analgésicas e depressoras dos opioides, e seu mecanismo ao nível dos receptores não está claro. Em geral, aumentar a substituição no grupo hidroxila fenólico da morfina aumenta a atividade antitussígena em relação à atividade analgésica. A **codeína** e a **folcodina** suprimem a tosse em doses subanalgésicas, porém causam constipação como efeito adverso.

▼ O **dextrometorfano**, o isômero dextro do opioide analgésico **levorfanol**, não apresenta afinidade pelos receptores opioides e sua atividade na supressão da tosse não é antagonizada pela naloxona. É um agonista não competitivo do receptor NMDA, com ações putativas nos receptores σ , e acredita-se que funcione em diferentes sítios no cérebro e na medula para suprimir a tosse. Além da sua ação antitussígena, o dextrometorfano é neuroprotetor (Cap. 39) e apresenta ação analgésica sobre a dor neuropática (ver adiante).

Náuseas e vômitos

Ocorrem náuseas e vômitos em até 40% dos pacientes a quem se administra morfina, e não parecem ser efeitos separáveis do efeito analgésico entre uma variedade de analgésicos opioides. O local de ação é a *área postrema* (zona quimiorreceptora do gatilho), região do bulbo em que muitos tipos de estímulos químicos podem iniciar vômitos (Cap. 29).¹⁰ Náuseas e vômitos após a injeção de morfina geralmente são transitórios e desaparecem com a repetição da administração, embora, em alguns indivíduos, persistam e possam limitar a adesão do paciente. A administração aguda da morfina-6-glucuronida, um metabólito ativo da morfina,

pode produzir menos náusea e vômito, devido ao fato de ser mais polar e não penetrar na área postrema, como a morfina.

Constricção pupilar

A constricção pupilar (miose) é causada por estimulação do núcleo do nervo oculomotor mediada pelos receptores μ e κ . Pupilas puntiformes são características importantes para diagnóstico na intoxicação por opioides,¹¹ porque a maioria das outras causas de coma e depressão respiratória produz dilatação pupilar. A tolerância não se desenvolve à constricção pupilar induzida pelos opioides e, portanto, pode ser observada em usuários de drogas dependentes de opioides que estejam utilizando opioide por tempo considerável.

Efeitos no trato gastrointestinal

Os opioides aumentam o tônus e reduzem a motilidade em muitas partes do sistema gastrointestinal, resultando em constipação, que pode ser grave e problemática para o paciente.¹² O atraso resultante no esvaziamento gástrico pode consideravelmente retardar a absorção de outros fármacos. A pressão no trato biliar aumenta em razão da contração da bexiga e constricção do esfíncter biliar. Os opioides devem ser evitados em pacientes que sofrem de cólicas biliares devido a cálculos, nos quais a dor pode ser aumentada ao invés de aliviada. O aumento na pressão intrabiliar pode causar aumento transitório da concentração de amilase e lipase no plasma.

A ação da morfina no músculo visceral liso provavelmente é mediada principalmente através do plexo nervoso intramural, pois o aumento no tônus é reduzido ou abolido pela atropina. Também é parcialmente mediado pela ação central da morfina, pois a injeção intraventricular de morfina inibe os movimentos propulsivos gastrintestinais. O **brometo de metilnaltrexona** (Cap. 8) e o **alvimopan** (ainda não aprovado no Reino Unido) são opioides antagonistas que não ultrapassam a barreira hematoencefálica. Foram desenvolvidos para reduzir os efeitos adversos periféricos dos opioides, como a constipação, sem reduzir significativamente a analgesia ou precipitar a retirada em indivíduos dependentes.

Outras ações dos opioides

A morfina libera histamina dos mastócitos através de ação não relacionada aos receptores opioides. A petidina e a fentanila não produzem esse efeito. A liberação de histamina pode causar efeitos locais, como urticária e prurido no local da injeção, ou efeitos sistêmicos, denominados broncoconstricção e hipotensão. O efeito broncoconstritor pode ter sérias consequências para os pacientes asmáticos, aos quais a morfina não deve ser administrada. Embora a liberação de histamina pela morfina não aparente ser mediada pelos receptores opioides, o prurido em indivíduos que estão recebendo opioide de forma sistêmica foi reduzido pelos antagonistas de opioides, indicando outro potencial uso terapêutico dos antagonistas com ação periférica.

A hipotensão e a bradicardia ocorrem com doses elevadas da maioria dos opioides, devido à ação sobre a medula. Com a morfina e fármacos similares, a liberação de histamina pode contribuir para a hipotensão.

Os efeitos no músculo liso, exceto nos tratos gastrintestinal e brônquico, são leves, embora possam ocorrer espasmos

¹⁰O composto quimicamente relacionado, apomorfina, é mais fortemente emético através de sua ação como agonista da dopamina; apesar de seu nome, é inativo nos receptores de opioides.

¹¹A exceção é a petidina, que causa dilatação pupilar porque bloqueia os receptores muscarínicos.

¹²No tratamento da dor, a constipação é considerada efeito adverso indesejável. Entretanto, opioides como a codeína e a morfina podem ser usados para tratar diarreia.

Ações da morfina



- Os principais efeitos farmacológicos são:
 - analgesia
 - euforia e sedação
 - depressão respiratória e supressão da tosse
 - náuseas e vômitos
 - constrição pupilar (miose)
 - redução da motilidade gástrica, levando à constipação
 - liberação de histamina, causando constrição brônquica e hipotensão.
- Os efeitos adversos mais problemáticos são a constipação e depressão respiratória.
- A superdosagem aguda com a morfina produz coma e depressão respiratória.
- O metabólito da morfina, morfina-6-glicuronídeo, é mais potente como analgésico.
- A diamorfina é inativa em receptores opioides, porém é rapidamente clivada a 6-acetilmorfina e morfina.
- A codeína também é convertida a morfina.

uterinos, da bexiga e dos ureteres. A *reação da cauda de Straub*, um fenômeno improvável e adorado pelos farmacologistas estudiosos dos opioides, consiste no levantamento e enrijecimento da cauda dos ratos ou camundongos, quando administrados fármacos opioides, e isso ocorre devido a espasmos musculares na base da cauda. Foi devido a essa ação que a petidina foi descoberta.

Os opioides exercem efeitos imunossupressores complexos, que podem ser importantes, como ligação entre o sistema nervoso e a função imunológica (Vallejo *et al.*, 2004). O significado farmacológico disso ainda não está claro, mas há evidências, no homem, de que o sistema imunológico é deprimido por abuso dos opioides por longo tempo, levando a aumento da suscetibilidade a infecções.

TOLERÂNCIA E DEPENDÊNCIA

A *tolerância* às muitas ações dos opioides (*i. e.*, aumento da dose necessária para produzir dado efeito farmacológico) desenvolve-se em alguns dias, com administrações repetitivas. Existe controvérsia em relação a quando se desenvolve a tolerância significativa para os efeitos analgésicos da morfina, especialmente em casos de pacientes em cuidados paliativos, com dor grave causada por câncer (McQuay, 1999; Ballantyne & Mao, 2003). A rotatividade de fármaco (mudança de um opioide para o outro) é frequentemente utilizada na clínica para superar a perda da eficácia. Na medida em que a tolerância provavelmente depende do nível de ocupação do receptor, o grau de tolerância observado pode refletir o acesso à resposta, a eficácia intrínseca do fármaco e a dose que está sendo administrada.

A *dependência física* refere-se a determinado estado em que a retirada do fármaco causa efeitos fisiológicos adversos, ou seja, a síndrome de abstinência.

Os diferentes mecanismos adaptativos celulares são responsáveis pela tolerância e dependência (Williams *et al.*, 2001; Caps. 2 e 48). Estes fenômenos ocorrem, em certo grau, sempre que os opioides são administrados por mais que alguns dias. Não podem ser confundidos com vício (Cap. 48), no qual a dependência física é muito mais pronunciada, e a dependência psicológica (ou “desejo compulsivo”) é a força principal. A dependência é rara em pacientes que recebem opioides para controlar a dor.

Tolerância

Em experimentos em animais, a tolerância pode ser detectada mesmo com uma única dose de morfina. A tolerância estende-se à maioria dos efeitos farmacológicos da morfina, incluindo analgesia, êmese, euforia e depressão respiratória, mas afeta muito menos as ações constipantes e constritora da pupila. Portanto, os dependentes podem tomar dose 50 vezes acima da dose analgésica normal de morfina, com depressão respiratória relativamente pequena, mas acentuadas constipação e constrição pupilar.

Os mecanismos celulares responsáveis pela tolerância são discutidos no Capítulo 2. A tolerância é resultado, em parte, da dessensibilização dos receptores de opioides μ (ou seja, ao nível do alvo do fármaco) e, em parte, devido às alterações adaptativas em nível celular, sináptico e de rede (Christie, 2008). A tolerância é fenômeno geral dos ligantes de receptores de opioides, independentemente do tipo de receptor sobre o qual atuam. Ocorre tolerância cruzada entre fármacos que atuam no mesmo receptor, mas não entre opioides que atuam sobre diferentes receptores. Em ambientes clínicos, a dose de opioide necessária para alívio efetivo da dor pode aumentar em decorrência do desenvolvimento de tolerância, mas não constitui grande problema.

Dependência física

A dependência física caracteriza-se por síndrome de abstinência nítida. Em animais de experimentação (como os ratos), a retirada abrupta de morfina depois da administração repetitiva por alguns dias, ou a administração de um antagonista como a naloxona, causa aumento da irritabilidade, perda de peso, diarreia e vários padrões anômalos de comportamento, como estremecimentos do corpo (fibrilações musculares), contorções, saltos e sinais de agressividade. Estas reações diminuem depois de alguns dias, mas a irritabilidade anômala e a agressividade persistem por muitas semanas. Os sinais de dependência física são muito menos intensos se a retirada do opioide for gradual. O homem costuma experimentar a síndrome de abstinência durante dias ou semanas, com sintomas de agitação, coriza, diarreia, tremores e piloereção.¹³ A intensidade da síndrome de abstinência varia grandemente, e a dependência raramente evolui para o hábito, no qual a dependência psicológica (*i. e.*, o desejo compulsivo pelo fármaco) é a característica predominante.

Têm sido descritas muitas alterações fisiológicas em relação à síndrome de abstinência. Por exemplo, ocorre hiperexcitabilidade reflexa espinal em animais dependentes de morfina e pode ser produzida pela administração intratecal ou sistêmica crônica de morfina. As vias noradrenérgicas que saem do LC (Cap. 38) também podem desempenhar papel importante na causa da síndrome de abstinência (Ivanov & Aston-Jones, 2001), e o agonista dos receptores α_2 -adrenérgicos clonidina (Cap. 14) pode ser usado para amenizá-la. A taxa de disparo dos neurônios LC é reduzida pelos opioides e aumentada durante a síndrome da abstinência. Em modelos animais e também no homem, a síndrome de abstinência reduz-se quando são dados antagonistas dos receptores NMDA (*p. ex.*, cetamina).

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS

A Tabela 41.4 resume as propriedades farmacocinéticas dos principais analgésicos opioides. A absorção de congêneres da morfina por via oral é variável. A própria morfina é absorvida lenta e erráticamente, sendo comumente administrada por via intravenosa ou intramuscular para tratar dor aguda intensa; a morfina por via oral, contudo, costuma ser

¹³Causando pele arrepiada. Esta é a origem da expressão “peru com frio” usada para descrever o efeito da retirada da morfina.

Tolerância e dependência



- A tolerância desenvolve-se rapidamente.
- O mecanismo de tolerância envolve a dessensibilização do receptor. Não é de origem farmacocinética.
- A dependência compreende dois componentes:
 - dependência física, associada à síndrome de abstinência e perdurando por alguns dias
 - dependência psicológica, associada ao desejo e podendo permanecer por meses ou até anos. A dependência psicológica raramente ocorre em pacientes que estão utilizando os opioides como analgésicos.
- A dependência física, caracterizada pela síndrome da abstinência na interrupção de administração do fármaco, ocorre com os agonistas dos receptores μ .
- A síndrome de abstinência é precipitada pelos antagonistas dos receptores μ .
- Os agonistas do receptor μ de ação longa, como a **metadona** e a **buprenorfina**, podem ser utilizados para aliviar os sintomas da síndrome de abstinência.
- Alguns analgésicos opioides, como a **codeína**, **pentazocina**, **buprenorfina** e **tramadol**, têm muito menos probabilidade de causar dependência física ou psicológica.

usada para tratar a dor crônica, e existem preparações de liberação lenta para aumentar sua duração de ação. Atualmente, a oxycodona encontra-se amplamente disponível em preparação oral de liberação lenta. Infelizmente, ela se tornou popular entre os viciados em opioides para moer e injetar os tabletes, já que contém grandes quantidades do fármaco. A codeína é bem absorvida e, habitualmente, administrada por via oral. A maioria dos fármacos semelhantes à morfina passa por considerável metabolismo de primeira passagem, e, portanto, eles são muitíssimo menos potentes quando usados por via oral, e não injetados.

A meia-vida plasmática da maioria dos análogos da morfina é de 3-6 horas. O metabolismo hepático é a principal modalidade de inativação, geralmente por conjugação com glicuronídeo. Isto ocorre nos grupos 3 e 6-OH (Fig 41.7), e estes glicuronídeos constituem fração considerável do fármaco na corrente sanguínea. Alega-se que a morfina-6-glicuronídeo é, surpreendentemente, mais ativa como analgésico que a própria morfina, e contribui substancialmente pelo efeito farmacológico. Alega-se que a morfina-3-glicuronídeo antagoniza o efeito analgésico da morfina, mas não se tem certeza sobre a significância deste achado experimental, já que esse metabólito possui pouca ou nenhuma afinidade pelos receptores opioides. Os glicuronídeos de morfina são eliminados na urina, de modo que a dose precisa ser reduzida em casos de insuficiência renal. Os glicuronídeos também alcançam o intestino através de eliminação biliar, sendo lá hidrolisados, e a maior parte da morfina é reabsorvida (circulação entero-hepática). Em razão da baixa capacidade de conjugação dos recém-nascidos, fármacos semelhantes à morfina têm duração de ação muito mais longa; como até mesmo pequeno grau de depressão respiratória pode ser arriscado, os congêneres da morfina não devem ser usados no período neonatal, nem usados como analgésicos durante o parto. A petidina (ver adiante) é a alternativa mais segura para esta finalidade.

Os análogos que não têm grupo hidroxila livre na posição 3 (*i. e.*, diamorfina, codeína) são metabolizados a morfina, que é responsável por toda a atividade farmacológica ou

parte dela. A morfina produz analgesia muito eficaz quando administrada por via intratecal e costuma ser usada desse modo pelos anestesiológicos; a vantagem disso é que os efeitos sedativos e depressores respiratórios se reduzem, embora não sejam completamente evitados. A **remifentanila** é rapidamente hidrolisada e eliminada com meia-vida de 3-4 minutos. A vantagem é que, quando administrada por infusão intravenosa, durante anestesia geral, o nível do fármaco pode ser manipulado rapidamente quando necessário (ver Cap. 10 para uma descrição de como, para infusão intravenosa, tanto a taxa de elevação quanto a de redução da concentração plasmática são determinadas pela meia-vida de eliminação).

Para o tratamento de dor crônica ou pós-operatória, os opioides são administrados "conforme a demanda", ou seja, se necessário (analgesia controlada pelo paciente). Os pacientes recebem uma bomba de infusão que eles controlam, sendo a taxa máxima possível de administração limitada para evitar toxicidade aguda. Os pacientes mostram pouca tendência a usar doses excessivamente elevadas e tornar-se dependentes; em lugar disso, a dose é ajustada para oferecer analgesia sem sedação excessiva e é reduzida à medida que a dor vai desaparecendo. Estando no controle de sua própria analgesia, a ansiedade e o estresse dos pacientes são reduzidos, e o consumo do analgésico, na verdade, tende a reduzir-se. Na dor crônica, especialmente a associada ao câncer, os pacientes geralmente experimentam aumento súbito e agudo no nível de dor. Isso é referido como limiar de dor. Para combater isso, existe necessidade terapêutica de que se possa ser capaz de aumentar rapidamente a quantidade de opioides que estão sendo administrados. Essa necessidade levou ao desenvolvimento de adesivos transdérmicos sensíveis ao toque, que contêm potentes opioides, como a fentanila, que rapidamente liberam o fármaco na corrente sanguínea.

O antagonista opioide, naloxona, apresenta meia-vida biológica mais curta que a maioria dos opioides. No tratamento da superdosagem de opioides, ela precisa ser administrada repetidamente para evitar o efeito depressivo respiratório do agonista, que recomeça uma vez que a naloxona for eliminada. A naltrexona apresenta meia-vida mais longa.

EFEITOS ADVERSOS

Os principais efeitos adversos da morfina e fármacos relacionados são mostrados na Tabela 41.4.

A superdosagem aguda com morfina resulta em coma e depressão respiratória, caracteristicamente com constrição pupilar. É tratada com o uso de naloxona por via intravenosa. Isto também serve como teste para diagnóstico, pois a falha de resposta à naloxona sugere outra causa, que não a intoxicação por opioide, para o estado comatoso.¹⁴ Há o risco de precipitar a síndrome de abstinência intensa com a naloxona, porque a intoxicação por opioide ocorre principalmente em dependentes.

Variabilidade individual

▼ A sensibilidade aos analgésicos opioides varia em até 10 vezes entre os indivíduos. Isto pode ser devido a alterações no metabolismo ou sensibilidade dos receptores (para revisão extensa, ver Rollason *et al.*, 2008). Para a morfina, a redução da responsividade pode ser resultado de mutações em certo número de genes, incluindo aquele para o gene do transportador do fármaco, a glicoproteína P (Caps. 9 e 11), para a gliconiltransferase, que metaboliza a morfina, e para o próprio

¹⁴A naloxona é menos eficaz em reverter os efeitos adversos da buprenorfina, já que esse antagonista se liga fortemente aos receptores.

Tabela 41.4 Características dos principais analgésicos opioides

Fármaco	Uso(s)	Via(s) de administração	Aspectos farmacocinéticos	Principais efeitos adversos	Observações
Morfina	Amplamente usada para a dor crônica e aguda	Oral, incluindo a forma de liberação sustentada Injeção ^a Intratecal	Meia-vida de 3-4 h Convertida em metabólito ativo (morfina 6-glicuronídeo)	Sedação Depressão respiratória Constipação Náuseas e vômitos Prurido (liberação de histamina) Tolerância e dependência Euforia	Tolerância e sintomas de abstinência não são comuns quando usada para analgesia
Diamorfina (heroína)	Dor aguda e crônica	Oral Injetável	Atua mais rapidamente que a morfina, em razão da rápida penetração cerebral	Como a morfina	Não disponível em todos os países Metabolizada em morfina e em outros metabólitos ativos
Hidromorfona	Dor aguda e crônica	Oral Injetável	Meia-vida de 2-4 h Não tem metabólitos ativos	Como a morfina, porém alega-se que seja menos sedativa	O levorfanol é semelhante, com maior duração de ação
Oxicodona	Dor aguda e crônica	Oral, incluindo a forma de liberação sustentada Injetável	Tempo meia-vida 3-4,5 h	Como morfina	Queixas por menor abuso potencial não são registradas
Metadona	Dor crônica Manutenção de dependentes	Oral Injetável	Meia-vida longa (> 24 h) Início de ação lento	Como a morfina, porém pouco efeito eufórico Pode ocorrer acúmulo	Recuperação lenta resulta em síndrome de abstinência atenuada em consequência da meia-vida longa
Petidina	Dor aguda	Oral Injeção intramuscular	Meia-vida de 2-4 h Metabólito ativo (norpetidina) pode ser responsável pelos efeitos estimulantes	Como a morfina Efeitos anticolinérgicos Risco de excitação e convulsões	Conhecida como meperidina nos Estados Unidos Interage com inibidores da monoamino-oxidase (Cap. 46)
Buprenorfina	Dor aguda e crônica Manutenção de dependentes	Sublingual Injeção intratecal	Meia-vida de aproximadamente 12 h Início lento Oralmente inativa por causa do metabolismo de primeira passagem	Como a morfina, porém menos pronunciados Depressão respiratória não revertida pela naloxona (portanto, não adequada para uso) Pode precipitar a retirada do opioide (agonista parcial)	Útil na dor crônica com sistemas de injeção controlados pelo paciente
Pentazocina	Principalmente dor aguda	Oral Injetável	Meia-vida de 2-4 h	Efeitos psicotomiméticos (disforia) Irritação no local da injeção Pode precipitar síndrome de abstinência da morfina (efeito antagonista μ)	Nalbufina é semelhante
Fentanila	Dor aguda Anestesia	Intravenosa Epidérmica Adesivo transdérmico	Meia-vida de 1-2 h	Como a morfina	Alta potência permite administração transdérmica Sufentanila é semelhante
Remifentanil	Anestesia	Infusão intravenosa	Meia-vida de 5 min	Depressão respiratória	Muito rápido início e recuperação

Tabela 41.4 (cont.) Características dos principais analgésicos opioides

Fármaco	Uso(s)	Via(s) de administração	Aspectos farmacocinéticos	Principais efeitos adversos	Observações
Codeína	Dor moderada	Oral	Atua como pró-fármaco Metabolizada em morfina e outros opioides ativos	Principalmente constipação Não é passível de dependência	Eficaz somente em dor moderada Também usada para suprimir a tosse Di-hidrocodeína é semelhante
Dextropropoxifeno	Dor moderada	Principalmente oral	Meia-vida de ~ 4 h Metabólito ativo (norpropoxifeno) com meia-vida de ~24 h	Depressão respiratória Pode causar convulsões (possivelmente por ação do norpropoxifeno)	Semelhante à codeína Não é mais recomendado
Tramadol	Dor aguda (principalmente pós-operatória) e crônica	Oral Intravenosa	Bem absorvido Meia-vida de 4-6 h	Tontura Pode causar convulsões Sem depressão respiratória	Mecanismo de ação incerto Agonista fraco nos receptores de opioides Também inibe a captura de norepinefrina

*Injeções podem ser feitas por via intravenosa, intramuscular ou subcutânea para a maioria dos fármacos.

receptor μ . Mutações em diferentes enzimas citocromo P450 (CYP) influenciam o metabolismo da codeína, oxicodona, metadona, tramadol e dextrometorfano.

A genotipagem poderia ser usada, em princípio, para identificar indivíduos resistentes aos opioides, mas, primeiramente, a contribuição da genotipagem, para o resultado clínico, deve ser confirmada na população em geral.

OUTROS ANALGÉSICOS OPIOIDES

A **diamorfina** (heroína) é a 3,6-diacetilmorfina; pode ser considerada um pró-fármaco, já que sua grande potência analgésica é atribuída à sua rápida metabolização a 6-monoacetilmorfina e morfina (Casy & Parfitt, 1986). Seus efeitos são indistinguíveis dos causados pela morfina após a administração oral. No entanto, em razão de sua maior lipossolubilidade, atravessa a barreira hematoencefálica mais rapidamente que a morfina e dá "onda" (sensação da "droga") maior quando injetada por via intravenosa. Diz-se que é menos emética que a morfina, mas são discretas as evidências disso. Ainda é encontrada na Grã-Bretanha para uso como analgésico, embora tenha sido vetada em muitos países. Sua única vantagem sobre a morfina é a maior solubilidade, que permite que menores volumes sejam administrados por via oral, por via subcutânea ou por via intratecal. Exerce o mesmo efeito depressor respiratório que a morfina e, se aplicada por via intravenosa, tem mais probabilidade de causar dependência.

A **codeína** (3-metoximorfina) apresenta absorção mais confiável por via oral que a morfina, mas tem apenas 20% ou menos da potência analgésica. Além disso, seu efeito analgésico não aumenta apreciavelmente em níveis posológicos mais elevados. É usada, portanto, principalmente como analgésico oral para tipos leves de dor (cefaleia, lombalgia etc.). Diferentemente da morfina, causa pouca ou nenhuma euforia. Costuma ser combinada ao paracetamol em preparações analgésicas patenteadas (ver adiante a seção sobre uso combinado dos opioides e AINEs). Em relação a seu efeito analgésico, a codeína produz o mesmo grau de depressão respiratória que a morfina, mas sua resposta limitada até em doses elevadas significa que quase nunca é problema na prática. No entanto, causa constipação. A codeína tem acentuada atividade antitussígena e costuma ser usada em mis-

turas para tosse (Cap. 27). A di-hidrocodeína é farmacologicamente muito semelhante, não tendo vantagens ou desvantagens substanciais sobre a codeína. Cerca de 10% da população é resistente ao efeito analgésico da codeína, porque não possui a enzima desmetilante que a converte em morfina.

A **oxicodona** é utilizada para o tratamento de dor aguda e crônica. A sugestão de que atua em um subtipo do receptor opioide κ não é aceita por toda a comunidade científica. A afirmação de que apresenta menor efeito eufórico e menor potencial de abuso é infundada. O desvio para a comercialização clandestina fez com que a oxicodona se transformasse no principal fármaco de abuso (Cap. 48), algumas vezes denominada de "heroína caipira".

Fentanila, alfentanila, sufentanila e remifentanila são derivados fenilpiridínicos altamente potentes, com ações semelhantes às da morfina, porém com início mais rápido e menos duração, particularmente a remifentanila. São amplamente utilizados na anestesia, e podem ser administrados por via intratecal. A fentanila, alfentanila, sufentanila e a remifentanila também são utilizadas em sistemas de infusão controlados pelo paciente e para dor crônica grave, quando são administrados através de adesivos aplicados à pele. O rápido início de seus efeitos é vantajoso no caso de dor extrema.

A **metadona** é oralmente ativa e farmacologicamente semelhante à morfina, sendo que a principal diferença é que a duração de sua ação é consideravelmente mais longa (meia-vida plasmática > 24 h). O aumento da duração parece ocorrer devido ao fato de o fármaco ligar-se ao compartimento extravascular e ser lentamente liberado. Na retirada, a abstinência física é menos aguda que a da morfina, embora a dependência psicológica não seja menos pronunciada. A metadona é amplamente utilizada como forma de tratamento do vício em heroína (Cap. 48). A menor intensidade da síndrome da abstinência física faz com que seja possível desabituar os viciados em heroína através da administração regular de doses orais de metadona — alguma melhora, se não a cura.¹⁵ A metadona apresenta ações em outros locais

¹⁵Os benefícios vêm principalmente pela remoção dos riscos da autoinjeção e da necessidade de prover o vício através do crime.

do SNC, incluindo o bloqueio dos canais de potássio, receptores NMDA e 5-HT, o que pode explicar seu perfil de efeitos adversos no SNC. Também existe variação interindividual na resposta à metadona, provavelmente devido à variabilidade genética entre os indivíduos em relação ao seu metabolismo.

A **petidina** (meperidina) é muito semelhante à morfina em seus efeitos farmacológicos, exceto que tende a causar agitação, e não sedação, e tem ação antimuscarínica adicional que pode causar boca seca e embaçamento visual, como efeitos adversos. Produz efeito eufórico muito semelhante e é igualmente passível de causar dependência. Sua duração de ação é a mesma ou um pouco mais curta que a da morfina, mas a via de degradação metabólica é diferente. A petidina é parcialmente *N*-desmetilada no fígado, tornando-se norpetidina, e possui efeitos alucinogênicos e convulsivantes. Estes se tornam significativos com doses orais expressivas de petidina, produzindo a síndrome de superdosagem um pouco diferente daquela da morfina. A petidina é preferida à morfina para analgesia durante o trabalho de parto, porque não reduz a força de contração uterina. A petidina é eliminada apenas lentamente no recém-nascido, e pode ser necessário o uso de naloxona para reverter a depressão respiratória no bebê. (A morfina é ainda mais problemática a este respeito, porque as reações de conjugação das quais depende a eliminação da morfina, mas não a da petidina, são deficientes nos recém-nascidos.) Têm sido relatadas várias reações, consistindo em agitação, hipertermia e convulsões, quando a petidina é administrada em pacientes que estão recebendo inibidores da monoamino-oxidase. Isto parece ser causado pela inibição de uma via metabólica alternativa, levando a aumento da formação de norpetidina, mas não se conhecem os detalhes.

A **etorfina** é um análogo da morfina com potência notável, mais de 1.000 vezes a da morfina, mas, de outra forma, muito semelhante em suas ações. Sua potência não confere vantagem clínica em humanos em particular, mas é usada na prática veterinária, especialmente no caso de animais grandes. Pode ser utilizada em conjunto com agentes sedativos (neuroleptanalgesia) para imobilizar animais selvagens para aprisioná-los.¹⁶

A **buprenorfina** é um agonista parcial nos receptores μ que produz uma forte analgesia, porém existe limite de uso devido ao seu forte efeito depressivo respiratório. Em razão de sua ação antagonista, pode produzir sintomas leves de abstinência em pacientes com dependência em outros opioides. Sua ação tem longa duração e pode ser difícil de reverter com a naloxona. Apresenta a possibilidade de levar ao abuso, porém, assim como a metadona, também é utilizada no tratamento do vício em heroína. Quando a heroína é injetada "sobre" a buprenorfina, obtém-se menos euforia, pois a buprenorfina é agonista parcial que se liga quase de forma irreversível aos receptores.

O **meptazinol** é um opioide com estrutura química incomum. Pode ser administrado por via oral ou parenteral, e tem duração de ação mais curta que a da morfina. Parece relativamente livre de efeitos adversos semelhantes aos da morfina, não causando disforia nem euforia, tampouco depressão respiratória grave. Produz, contudo, náuseas, sedação e tontura, e tem ações semelhantes às da atropine. Em razão da curta duração da sua ação e da ausência da depressão respiratória, pode ter vantagens para a analgesia obstétrica.

O **tramadol** é amplamente usado como analgésico para dor pós-operatória. É agonista fraco nos receptores de opioides μ e também inibidor fraco da captura de norepinefrina. É eficaz como analgésico e parece ter melhor perfil de efeitos adversos que a maioria dos opioides, embora tenham sido relatadas reações psiquiátricas. É administrado por via oral, intramuscular ou intravenosa para dor moderada a intensa.

A **pentazocina** é mista de agonista-antagonista, com propriedades analgésicas semelhantes às da morfina. Entretanto, causa disforia profunda, com pesadelos e alucinações, em vez da euforia, e atualmente é utilizada raramente.

A **loperamida** é um opioide que não penetra no cérebro e, portanto, não possui atividade analgésica. Ele inibe o peristaltismo e é utilizado para o controle de diarreia (Cap. 29).

ANTAGONISTAS DOS OPIOIDES

A **naloxona** foi o primeiro antagonista puro de opioides, tendo afinidade por todos os três receptores de opioides clássicos ($\mu > \kappa \geq \delta$). Bloqueia as ações dos peptídeos opioides endógenos, bem como as dos fármacos semelhantes à morfina, e tem sido amplamente usada como instrumento experimental para determinar o papel fisiológico destes peptídeos, particularmente na transmissão da dor.

Isoladamente, a naloxona produz muito pouco efeito em indivíduos normais, mas produz reversão rápida dos efeitos da morfina e de outros opioides. Tem pouco efeito sobre o limiar doloroso sob condições normais, mas causa hiperalgesia sob condições de estresse ou inflamação, quando são produzidos opioides endógenos. Isto ocorre, por exemplo, em pacientes submetidos à cirurgia dental ou em animais submetidos a estresse físico. A naloxona também inibe a analgesia pela acupuntura, o que se sabe estar associado à liberação de peptídeos opioides endógenos. Também é impedida a analgesia produzida por estimulação da área CPA.

Os principais usos clínicos da naloxona são para tratar a depressão respiratória causada por superdosagem de opioides e, ocasionalmente, reverter o efeito dos analgésicos opioides usados durante o trabalho de parto sobre o recém-nascido. Geralmente, é administrada por via intravenosa, e seus efeitos são produzidos imediatamente. É rapidamente metabolizada pelo fígado, e seu efeito dura apenas 2-4 horas, o que é consideravelmente menor que para a maioria dos fármacos semelhantes à morfina, e portanto pode precisar ser administrada repetidamente.

A naloxona não apresenta efeitos adversos importantes por si própria, mas precipita os sintomas de abstinência nos dependentes. Pode ser usada para detectar dependência a opioides.

A **naltrexona** é muito semelhante à naloxona, mas tem a vantagem de apresentar duração de ação muito mais longa (meia-vida de cerca de 10 h). Pode ser útil no caso de viciados que foram "desintoxicados", pois anula o efeito de uma dose de opioides, caso o paciente tenha recaído. Por esse motivo, encontra-se disponível como formulação para implante subcutâneo de liberação lenta. Também é eficaz para a redução do consumo de álcool em alcoólatras; o motivo para isso é que parte do efeito do álcool é devido à liberação de peptídeos opioides endógenos. Pode também apresentar efeitos benéficos no choque séptico. É eficaz no tratamento de coceira crônica (prurido) que ocorre no caso de doença hepática crônica. Novamente, pode indicar o envolvimento de peptídeos opioides endógenos na fisiopatologia dessas condições de prurido.

O **brometo de metilnaltrexona** e o **alvimopan** são antagonistas dos receptores opioides μ que não atravessam a barreira hematoencefálica. Podem ser utilizados em combinação com agonistas de opioides para bloquear efeitos

¹⁶A dose necessária de etorfina, mesmo para um elefante, é pequena o bastante para ser incorporada a um dardo ou um *pellet*.

Antagonistas dos opioides



- Os antagonistas puros incluem **naloxona** (ação curta) e **naltrexona** (ação longa). Bloqueiam os receptores μ , δ e κ . Os antagonistas seletivos estão disponíveis como instrumentos experimentais.
- O **alvimopan** é um antagonista do receptor μ que não atravessa a barreira hematoencefálica. Bloqueia a náusea, o vômito e a constipação induzidos pelos opioides.
- Outros fármacos, como a **pentazocina**, produzem mistura de efeitos κ -agonistas e μ -antagonistas.
- A naloxona normalmente não afeta o limiar da dor, mas bloqueia a analgesia induzida pelo estresse e pode exacerbar a dor clínica.
- A naloxona reverte rapidamente a analgesia induzida por opioides e a depressão respiratória, sendo usada principalmente para tratar superdosagem de opioides ou para melhorar a respiração em bebês recém-nascidos afetados por opioides que foram administrados à mãe.
- A naloxona precipita os sintomas de abstinência em pacientes ou animais dependentes da morfina. A pentazocina também pode fazer isto.

adversos, mais acentuadamente na redução da motilidade intestinal, náusea e êmese.

Agonistas específicos dos receptores μ , δ e κ estão disponíveis para uso experimental (Tabela 41.3), porém não são utilizados clinicamente.

PARACETAMOL

Os fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs, cobertos em detalhes no Cap. 26) são amplamente usados para tratar afecções inflamatórias dolorosas e para reduzir quadros febris. O **paracetamol** (conhecido como **acetaminofeno** nos Estados Unidos) merece menção especial. Foi sintetizado pela primeira vez há mais de um século e, desde a década de 1950, tem (juntamente com a aspirina) sido o medicamento de venda livre mais usado para dores de pequena intensidade. O paracetamol difere dos outros AINEs por produzir efeitos analgésicos e antipiréticos, enquanto lhe faltam os efeitos anti-inflamatórios. Também não possui a tendência de outros AINEs para causar ulceração gástrica e sangramento. Não está clara a razão para a diferença entre o paracetamol e os outros AINEs. Exames bioquímicos mostraram que é o único inibidor fraco da ciclo-oxigenase (COX), com certa seletividade para a COX cerebral. Ainda permanece sob controvérsia se o paracetamol alivia a dor centralmente através da inibição de COX-3 (não um produto gênico separado, mas sim uma variante processada da COX-1) ou através da inibição de COX-2 em baixas taxas de atividade enzimática (Davies *et al.*, 2004; Graham & Scott, 2005).

O paracetamol é bem absorvido por via oral, e sua meia-vida plasmática é de cerca de 3 horas. É metabolizado por hidroxilação, conjugado principalmente como glicuronídeo e eliminado na urina. Em doses terapêuticas, tem poucos efeitos adversos. No entanto, a superdosagem de paracetamol causa grave lesão hepática, comumente fatal (Caps. 26 e 57), e o fármaco costuma ser usado em tentativas de suicídio.

USO COMBINADO DOS OPIOIDES E AINEs

O motivo por trás da coadministração de dois fármacos que produzem analgesia através de diferentes mecanismos é que, se os efeitos forem aditivos, podem-se administrar quantidades menores de ambos os fármacos e, ainda assim, produzir o mesmo grau de analgesia. Isso possui o efeito de reduzir a intensidade dos efeitos adversos produzidos por cada fármaco. No caso dos opioides (p. ex., codeína) em combinação com o paracetamol ou aspirina, a combinação parece produzir sinergia em vez de simples efeito aditivo. A combinação do dextropropoxifeno com o paracetamol foi retirada do Reino Unido devido a preocupações com superdosagem.

TRATAMENTO DA DOR NEUROPÁTICA

A dor neuropática é a dor grave e debilitante que ocorre em certas condições, como neuralgia do trigêmeo, neuropatia diabética, neuralgia pós-terapêutica e dor do membro fantasma, que afetam milhões de pessoas em todo o mundo. Geralmente, assume-se que a dor neuropática é resistente aos opioides. Entretanto, estudos clínicos recentes mostraram que os opioides como morfina, oxycodona, levorfanol e tramadol são eficazes no tratamento da dor neuropática, fornecendo-se a dose adequada que produz analgesia sem efeitos adversos excessivos.

Inúmeros fármacos não opioides, que também são utilizados clinicamente para efeitos outros que não analgésicos, foram descritos como clinicamente eficazes sobre a dor neuropática (Dworkin *et al.*, 2007), em grande parte como resultado de observações casuais, em vez de um programa racional de descoberta de fármacos.

Os antidepressivos tricíclicos, particularmente a **amitriptilina**, a **nortriptilina** e a **desipramina** (Cap. 46), são amplamente utilizados. Estes fármacos atuam centralmente, inibindo a captura de norepinefrina, e são altamente eficazes para aliviar a dor neuropática, em alguns casos, mas não em todos. Sua ação é independente de seus efeitos antidepressivos, e os inibidores seletivos da captura da serotonina não mostram efeito. Fármacos como a **venlafaxina**, que inibem a captura de 5-HT e norepinefrina, também são eficazes e apresentam diferentes perfis de efeitos adversos, porém os inibidores seletivos da captura de serotonina mostram benefício menor ou ausente.

A **gabapentina** e seu congênere, **pregabalina**, são fármacos antiepiléticos (Cap. 44) que também são eficazes no tratamento da dor neuropática. Eles se ligam às subunidades $\alpha 2\delta 1$ e $\alpha 2\delta 2$ dos canais de cálcio ativados por voltagem (Cap. 4) e reduzem a liberação de neurotransmissores. Tem havido debate considerável sobre como exatamente esses fármacos inibem o funcionamento dos canais de cálcio: pode ser através da inibição da abertura do canal ou através da interferência com o tráfego dos canais de cálcio para a membrana plasmática. As subunidades $\alpha 2\delta$ são suprarreguladas nos neurônios sensoriais danificados, explicando, portanto, o porquê de esses agentes serem mais eficazes em certa gama de estados de dor associados com lesão neurológica, que em outras formas de dor.

A **carbamazepina**, outro tipo de fármaco antiepilético, é eficaz na neuralgia do trigêmeo, porém não existem evidências da sua eficácia sobre outros tipos de dor neuropática. A carbamazepina bloqueia os canais de sódio controlados por voltagem (Cap. 4), sendo levemente mais potente no bloqueio dos canais $\text{Na}_v 1.8$ do que $\text{Na}_v 1.7$ e $\text{Na}_v 1.3$; acredita-se que todos esses subtipos de canais sejam estejam suprarregulados na lesão neurológica e contribuam para a sensação de dor. Em concentrações elevadas, inibe os canais de cálcio ativados por voltagem.

Outros agentes antiepiléticos, como **ácido valproico**, **lamotrigina**, **oxcarbazepina** e **topiramato**, podem ser eficazes em alguns estados de dor neuropática.

Outros analgésicos



- O **paracetamol** assemelha-se aos anti-inflamatórios não esteroidais e é eficaz como analgésico, mas não possui atividade anti-inflamatória. Pode atuar inibindo a ciclo-oxigenase (COX)-3, uma variante processada da COX-1, mas provavelmente tem também outros efeitos. Em superdosagem, causa hepatotoxicidade.
- Vários antidepressivos (p. ex., **amitriptilina**), bem como antiepilépticos (p. ex., **carbamazepina**, **gabapentina**), são usados principalmente para tratar dor neuropática.
- Outros fármacos ocasionalmente usados incluem o antagonista dos receptores NMDA **cetamina** e o anestésico local **lidocaína** (lidocaína).

Fármacos utilizados no tratamento da dor neuropática



- Em doses elevadas, os opioides podem ser eficazes, caso os efeitos adversos possam ser tolerados.
- Diferentes antidepressivos (p. ex., **amitriptidina**) que bloqueiam a captura de norepinefrina também oferecem benefícios terapêuticos.
- A **gabapentina** e a **pregabalina** são utilizadas atualmente mais para alívio da dor neuropática do que como agentes antiepilépticos.
- A **carbamazepina**, assim como outros agentes antiepilépticos que bloqueiam os canais de sódio, pode ser eficaz no tratamento da neuralgia do trigêmeo.
- A **lidocaína** pode oferecer alívio quando aplicada topicamente ou administrada por via intravenosa.

A **lidocaína** (lignocaína), um anestésico local (Cap. 42) com meia-vida plasmática curta, administrada tanto topicamente, por meio de adesivos, quanto intravenosamente, pode promover alívio prolongado em estados de dor neuropática. Provavelmente, atua bloqueando descargas espontâneas de terminações nervosas sensitivas lesadas, mas não está clara a razão para seu efeito analgésico persistente. Alguns fármacos antiarrítmicos (p. ex., **mexiletina**, **tocainida**, **flecainida**; Cap. 21) são eficazes por via oral (Challapalli *et al.*, 2005).

TRATAMENTO DA FIBROMIALGIA

A fibromialgia é uma alteração crônica caracterizada por dor musculoesquelética generalizada, fadiga e insônia. Sua causa é desconhecida, e não apresenta nenhuma característica patológica óbvia aparente. Está associada com alodinia (sensação dolorosa em resposta a estímulo que normalmente seria inócuo). Assim como com a dor neuropática, os analgésicos clássicos (p. ex., AINEs e opioides), apesar de proporcionarem alívio, não são muito eficazes para o tratamento dessa alteração. Diferentes fármacos antidepressivos (p. ex., **amitriptilina**, **citalopram**, **milnacipram**, **duloxetina**, **venlafaxina**; Cap. 46), agentes antiepilépticos (p. ex., **gabapentina**, **pregabalina**; Cap. 44), benzodiazepínicos (p. ex., **clonazepam**, **zopiclone**; Cap. 43) e agonistas de dopamina (p. ex., **ropinirol**; Cap. 39) são atualmente utilizados para seu tratamento — essa longa lista reflete a incerteza de sua eficácia.

OUTROS FÁRMACOS PARA ALÍVIO DA DOR

A **cetamina**, anestésico dissociativo (Cap. 40), a **memantina** e o **dextrometorfano** atuam bloqueando os canais receptores NMDA, e provavelmente reduzem o fenômeno de somação sensorial (*wind-up*) no corno dorsal (Fig. 41.3). Administrada por via intratecal, os efeitos da cetamina sobre a memória e a função cognitiva são amplamente evitados.

A **ziconotida**, análogo sintético do peptídeo bloqueador dos canais de cálcio do tipo N, ω -conotoxina MVIIA, é eficaz quando administrada por via intratecal. É utilizada em caso de pacientes cuja dor não responde a outros agentes analgésicos. Os bloqueadores dos canais de cálcio ativados por baixa voltagem do tipo T podem também ser analgésicos eficazes em alguns estados de dor.

Os canabinoides que atuam nos receptores CB₁ são eficazes agentes para o alívio da dor em modelos animais, inclusive em modelos de dor aguda, antinociceptiva, inflamatória e neuropática. Embora em testes clínicos sobre dor neuropática esses agentes sejam capazes de reduzir a percepção da dor, o efeito geralmente é fraco e a relevância clínica permanece sob avaliação (Hosking & Zajicek, 2008). A evidência mais forte de seu benefício é para o caso de dor neuropática na esclerose múltipla. O **sativex** é um extrato da planta *cannabis* que contém o Δ 9-tetra-hidrocanabinol (THC) e o canabidiol, que foi relacionado ao aumento da eficácia terapêutica. Os agonistas dos receptores CB₂ podem também ser potentes agentes analgésicos.

Injeções de **toxina botulínica** são eficazes para o alívio da dor nas costas e da dor associada à espasticidade. Seu efeito é principalmente devido ao alívio do espasmo muscular (Cap. 13).

VISÕES ATUAIS

▼ Assim como em outras áreas da neurofarmacologia, o aumento de conhecimentos sobre vários mediadores químicos e vias de sinalização responsáveis pela sensação de dor sugere muitas visões novas para o controle da dor. Atualmente, o tratamento da dor está longe de ser perfeito, e muitos novos enfoques estão sendo explorados. Para revisões sobre as atuais áreas de desenvolvimento de fármacos, ver Hill (2006) e Dray (2008).

- O **fator de crescimento neuronal** (NGF) é o principal mediador tanto da dor inflamatória quanto na neuropática (Hefti *et al.*, 2006). Portanto, é um importante alvo terapêutico. O desenho de pequenas moléculas antagonistas de NGF mostrou-se difícil. As atuais alternativas incluem o desenvolvimento de anticorpos monoclonais para o NGF ou seu receptor TrkA e o sequestro de NGF usando o domínio 5 do TrkA (TrkAd5), uma proteína receptora solúvel que se liga ao NGF com afinidade picomolar.
- **Ligantes de canal TRPs**. Tanto os fármacos agonistas quanto os antagonistas de TRPV1 parecem ter atividade analgésica. Os agonistas de TRPV1 induzem a dessensibilização do receptor ou a degeneração reversível da terminação nervosa sensorial devido ao influxo de cátion prolongado. Altas doses de **capsaicina** tópica são eficientes em inúmeras condições de dor neuropática. Por outro lado, os antagonistas competitivos e não competitivos têm como objetivo inibir seletivamente a atividade das fibras nervosas periféricas através do bloqueio dos canais TRPV1.
- Sugere-se que **outros canais TRP** (TRPV3, TRPV4, TRPA1 e TRPM8) estejam envolvidos na dor, particularmente quando sensibilizada por alterações fisiopatológicas. Os ligantes para esse canal estão nos estágios iniciais de desenvolvimento.
- Inúmeros **bloqueadores dos canais de sódio** estão atualmente em desenvolvimento. Estes apresentam diferentes seletividades para os canais cuja expressão pode ser alterada em estados de dor crônica e incluem a **lacosamida** (antiepilépticos) e a **ralfinamida** (em testes clínicos no momento). A ralfinamida bloqueia os canais de sódio e também inibe a enzima mono-amino-oxidase, e demonstrou atividade em inúmeros modelos animais pré-clínicos.

Usos clínicos dos analgésicos (1)



- Os analgésicos são usados para tratar e prevenir dor, por exemplo:
 - no pré e no pós-operatório
 - em afecções dolorosas comuns, incluindo cefaleia, dismenorreia, trabalho de parto, trauma, queimaduras
 - em muitas emergências clínicas e cirúrgicas (p. ex., infarto do miocárdio e cólica renal)
 - em doença terminal (especialmente câncer metastático)
- Os analgésicos opioides são usados em algumas afecções não dolorosas, por exemplo, insuficiência cardíaca aguda (em razão de seus efeitos hemodinâmicos) e insuficiência cardíaca crônica terminal (para aliviar a angústia).
- A escolha e a via de administração dos analgésicos dependem da natureza e da duração da dor.
- Costuma ser usado direcionamento progressivo, iniciando-se com anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), suplementados primeiramente por analgésicos opioides fracos e depois por opioides fortes.
- Em geral, a dor aguda intensa é tratada com opioides fortes (p. ex., **morfina**, **fentanila**) administrados por via parenteral. Dor inflamatória leve (p. ex., entorses, artralgia leve) é tratada com AINEs (p. ex., **ibuprofeno**) ou por **paracetamol** suplementado por opioides fracos (p. ex., codeína). Dor intensa (p. ex., dor do câncer) é tratada com opioide forte administrado por via oral, intratecal, epidural ou subcutânea. Os sistemas de infusão controlados pelo paciente são úteis no pós-operatório.
- A dor neuropática crônica é menos responsiva aos opioides e pode ser tratada com antidepressivos tricíclicos (p. ex., **amitriptilina**) ou anticonvulsivantes (p. ex., **carbamazepina**, **gabapentina**).

Usos clínicos dos analgésicos (2)



- Os anti-inflamatórios não esteroidais incluindo o **paracetamol**, são úteis para dor musculoesquelética, odontológica e dismenorreia. Reduzem as necessidades de opioides na dor aguda (p. ex., pós-operatória) e crônica (p. ex., metástase óssea).
- Os opioides fracos (p. ex., **codeína**) combinados com o paracetamol são úteis para dor moderadamente intensa se os não opioides não forem suficientes. O **tramadol** (opioide fraco que tem ação adicional sobre a captura de 5-hidroxi-triptamina e norepinefrina; p. 606) é uma alternativa.
- Os opioides fortes (p. ex., **morfina**) são usados para dor intensa, particularmente de origem visceral.
- Observe que:
 - a via intravenosa proporciona alívio rápido da dor e da angústia
 - a dose intravenosa é muito mais baixa que a oral, em razão do metabolismo pré-sistêmico
 - a morfina é administrada por via oral, como solução ou como comprimidos de "liberação imediata" a cada 4 horas
 - a dose é titulada; quando a necessidade diária é aparente, a preparação é mudada para uma formulação de liberação modificada, permitindo posologia uma ou duas vezes ao dia
 - a **oxicodona** é administrada oralmente como comprimido de liberação lenta
 - a administração transdérmica (p. ex., adesivos de **fentanila**) é uma alternativa rápida para alívio da dor
 - os efeitos adversos (náuseas, constipação) são antecipados e tratados preventivamente
 - a dependência não é uma questão na situação de cuidados terminais
- Doses subanestésicas de **óxido nítrico** (Cap. 40) são analgésicas, e a autoadministração de mistura de óxido nítrico com oxigênio é amplamente usada durante trabalho de parto, para trocas de curativo dolorosas etc.

- A **retigabina**, um oprador (*abre*) do canal KCNQ (K_v7, M-associado), inibe as respostas nociceptivas mediadas pelas fibras C e Aδ nos neurônios do corno dorsal, tanto em ratos controle quanto em neuropáticos.
- Os **agonistas dos receptores nicotínicos de acetilcolina**, baseados na **epibatidina** (um alacóide da pele do sapo, que é potente agonista nicotínico) mostrou — inesperadamente — potentes efeitos analgésicos em modelos animais. Atualmente, encontram-se em investigação alguns derivados com menos efeitos adversos.
- Diferentes **neuropeptídeos**, como a **somatostatina** (Cap. 32) e a **calcitonina** (Cap. 35), produzem analgesia poderosa quando aplicados por via intratecal, e há relatos clínicos

sugerindo que podem ter efeitos semelhantes quando usados sistemicamente para tratar alterações endócrinas.

- Os **antagonistas do glutamato** que atuam sobre receptores NMDA ou AMPA mostram atividade analgésica em modelos animais, mas ainda não é possível obter este efeito no homem sem efeitos adversos. Para contornar isso, estão sendo feitas tentativas para desenvolver antagonistas seletivos para os canais compostos por diferentes subunidades (Cap. 37), ou antagonistas no sítio da glicina no receptor NMDA. Atualmente, estão sendo desenvolvidos antagonistas metabotrópicos dos receptores de glutamato, mGluR1 e mGluR5, que podem apresentar menos efeitos adversos.

REFERÊNCIAS E LEITURA ADICIONAL

Geral

- Fields, H.L., Basbaum, A.I., Heinricher, M.M., 2006. Central nervous system mechanisms of pain modulation. In: McMahon, S.B., Koltzenburg, M. (Eds.), Wall & Melzack's Textbook of Pain, fifth ed. Elsevier, Edinburgh, pp. 125–142. (*Descrição detalhada das vias centrais que inibem ou aumentam a transmissão no corno dorsal*)
- Julius, D., McCleskey, E.W., 2006. Cellular and molecular properties of primary afferent neurons. In: McMahon, S.B., Koltzenburg, M. (Eds.), Wall & Melzack's textbook of pain, fifth ed. Elsevier, Edinburgh, pp. 35–48. (*Descreve os receptores, canais iônicos e mecanismos de sinalização dos neurônios nociceptivos*)

McMahon, S.B., Koltzenburg, M. (Eds.), 2006. Wall & Melzack's textbook of pain, fifth ed. Elsevier, Edinburgh. (*Livro de referência grande de múltiplos autores*)

Millan, M.J., 2002. Descending control of pain. Prog. Neurobiol. 66, 355–474. (*Artigo de revisão abrangente sobre os mecanismos inibitórios e de facilitação da dor em detalhes*)

Tracey, I., 2008. Imaging pain. Br. J. Anaesth. 101, 32–39. (*Descrição dos estudos de imagem cerebral sobre quais partes do cérebro processam a informação da dor*)

Yaksh, T.L., 1999. Spinal systems and pain processing: development

of novel analgesic drugs with mechanistically defined models. *Trends Pharmacol. Sci.* 20, 329–337. (Bom artigo de revisão geral sobre os mecanismos na espinha dorsal – mais geral do que o título sugere)

Canais iônicos

- Chahine, M., Ziane, R., Vijayaragavan, K., et al., 2005. Regulation of Na_v channels in sensory neurons. *Trends Pharmacol. Sci.* 26, 496–502. (Discute o papel da regulação da expressão e ativação característicos dos canais de sódio ativados por voltagem na patogênese da dor)
- Cox, J.J., Reimann, F., Nicholas, A.K., et al., 2006. An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain. *Nature*. 444, 894–898. (Descreve as famílias nas quais existem mutações em $\text{Na}_v1.7$ o que faz com que a pessoa seja incapaz de experimentar dor)
- Flockerzi, V., Nilius, B. (Eds.), 2007. Transient receptor potential (TRP) channels. *Handb. Exp. Pharmacol.* 179. (Um volume inteiro dedicado a esse tópico, com capítulos individuais escritos por especialistas no ramo)
- Jarvis, M.F., 2003. Contributions of P2X_3 homomeric and heteromeric channels to acute and chronic pain. *Expert. Opin. Ther. Targets* 7, 513–522.
- Julius, D., Basbaum, A.I., 2001. Molecular mechanisms of nociception. *Nature*. 413, 203–210. (Artigo de revisão com foco principalmente nos receptores e canais envolvidos na ativação dos nervos sensoriais pelo estímulo danoso)
- Lai, J., Porreca, F., Hunter, J.C., et al., 2004. Voltage-gated sodium channels and hyperalgesia. *Annu. Rev. Pharmacol.* 44, 371–397. (Revisão sobre o papel de determinados subtipos de canais de sódio na patogênese da dor, e a utilização de anestésicos locais e antiarrítmicos para o controle da dor neuropática)
- Patapoutian, A., Tate, S., Woolf, C.J., 2009. Transient receptor potential channels: targeting pain at the source. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 8, 55–68. (Revisa a função dos TRPs na dor e discute seu potencial como alvo de fármacos para o tratamento da dor)

Mediadores químicos e receptores

- Calixto, J.B., Medeiros, R., Fernandes, E.S., 2004. Kinin B_1 receptors: key G-protein-coupled receptors and their role in inflammatory and painful processes. *Br. J. Pharmacol.* 143, 803–818. (Revisão que enfatiza o papel dos receptores B_1 induzíveis em diferentes condições, incluindo a dor inflamatória)
- Fleetwood-Walker, S.M., Proudfoot, C.W.J., Garry, E.M., et al., 2007. Cold comfort pharm. *Trends Pharmacol. Sci.* 28, 621–628.
- Hall, A., Billinton, A., Giblin, G.M., 2007. EP_1 antagonists for the treatment of inflammatory pain. *Curr. Opin. Drug. Discov. Devel.* 10, 597–612.
- Hill, R.G., Oliver, K.R., 2007. Neuropeptide and kinin antagonists. *Handb. Exp. Pharmacol.* 177, 181–216.
- Ji, R.-R., Kohno, T., Moore, K.A., et al., 2003. Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms? *Trends Neurosci.* 25, 696–705. (Revisão que enfatiza a mecânica paralela entre a dor e a memória)
- Liu, X.J., Salter, M.W., 2005. Purines and pain mechanisms: recent developments. *Curr. Opin. Investig. Drugs* 6, 65–75.
- McMahon, S.B., Bennett, D.H.L., Bevan, S.J., 2006. Inflammatory mediators and modulators of pain. In: McMahon, S.B., Koltzenburg, M. (Eds.), *Wall & Melzack's textbook of pain*, fifth ed. Elsevier, Edinburgh, pp. 49–72. (Revisão sobre as ações de muitos mediadores periféricos nas terminações nervosas nociceptivas)
- Marceau, F., Regoli, D., 2004. Bradykinin receptor ligands: therapeutic perspectives. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 3, 845–852.
- Pezet, P., McMahon, S.B., 2006. Neurotrophins: mediators and modulators of pain. *Annu. Rev. Neurosci.* 29, 507–538. (Revisão abrangente sobre os papéis e mecanismos de ação de NGF e BDNF na dor)
- Samad, T.A., Sapirstein, A., Woolf, C.J., 2002. Prostanoids and pain: unravelling mechanisms and revealing therapeutic targets. *Trends. Mol. Med.* 8, 390–396. (Artigo de revisão útil)
- Sawynok, J., 2007. Adenosine and ATP receptors. *Handb. Exp. Pharmacol.* 177, 309–328.

Opioides

- Ballantyne, J.C., Mao, J., 2003. Opioid therapy for chronic pain. *N. Engl. J. Med.* 349, 1943–1953. (Considera se a tolerância é ou não um problema quando os opioides são utilizados para o tratamento de dor

crônica)

- Casy, A.F., Parfitt, R.T., 1986. Opioid analgesics. Plenum Press, New York. (Esse livro foca na química dos fármacos opioides)
- Christie, M.J., 2008. Cellular neuroadaptations to chronic opioids: tolerance, withdrawal and addiction. *Br. J. Pharmacol.* 154, 384–396.
- Chu, L.F., Angst, M.S., Clark, D., 2008. Opioid-induced hyperalgesia in humans: molecular mechanisms and clinical considerations. *Clin. J. Pain* 24, 479–496.
- Corbett, A.D., Henderson, G., McKnight, A.T., et al., 2006. 75 years of opioid research: the exciting but vain search for the holy grail. *Br. J. Pharmacol.* 147, S153–S162. (Revisão histórica abrangente sobre a pesquisa dos opioides)
- Fields, H., 2004. State-dependent opioid control of pain. *Nat. Rev. Neurosci.* 5, 565–575.
- Hashimoto, K., Ishiwata, K., 2006. Sigma receptor ligands: possible application as therapeutic drugs and as radiopharmaceuticals. *Curr. Pharm. Des.* 12, 3857–3876.
- Ivanov, A., Aston-Jones, G., 2001. Local opiate withdrawal in locus coeruleus neurons in vitro. *J. Neurophysiol.* 85, 2388–2397.
- Kelly, E., Bailey, C.P., Henderson, G., 2008. Agonist-selective mechanisms of GPCR desensitization. *Br. J. Pharmacol.* 153 (Suppl. 1), S379–S388.
- Kieffer, B.L., 1999. Opioids: first lessons from knockout mice. *Trends Pharmacol. Sci.* 20, 19–26.
- McQuay, H., 1999. Opioids in pain management. *Lancet* 353, 2229–2232. (Discute se ocorre ou não tolerância aos opioides em situações clínicas)
- Milligan, G., 2004. G-protein-coupled receptor dimerization: function and ligand pharmacology. *Mol. Pharmacol.* 66, 1–7.
- Rollason, V., Samer, C., Piquet, V., et al., 2008. Pharmacogenetics of analgesics: towards the personalization of prescription. *Pharmacogenomics* 9, 905–933.
- Sawynok, J., 2003. Topical and peripherally acting analgesics. *Pharmacol. Rev.* 55, 1–20. (Revisão sobre os numerosos mecanismos através dos quais os fármacos interferem com os mecanismos nociceptivos da periferia)
- Vallejo, R., de Leon-Casasola, O., Benyamin, R., 2004. Opioid therapy and immunosuppression: a review. *Am. J. Ther.* 11, 354–365.
- Williams, J.T., Christie, M.J., Manzoni, O., 2001. Cellular and synaptic adaptations mediating opioid dependence. *Physiol. Rev.* 81, 299–343. (Revisão muito abrangente sobre os mecanismos celulares e moleculares subjacentes da tolerância e dependência aos opioides)

Paracetamol

- Davies, N.M., Good, R.L., Roupe, K.A., et al., 2004. Cyclooxygenase-3: axiom, dogma, anomaly or splice error – not as easy as 1, 2, 3. *J. Pharm. Pharm. Sci.* 7, 217–226. (Atualização sobre o confuso papel da COX-3 como alvo do paracetamol)
- Graham, G.G., Scott, K.F., 2005. Mechanisms of action of paracetamol. *Am. J. Ther.* 12, 46–55.

Dor neuropática e novos alvos para os fármacos

- Challapalli, V., Tremont-Lukats, I.W., McNicol, E.D., et al., 2005. Systemic administration of local anesthetic agents to relieve neuropathic pain. *Cochrane Database Syst. Rev.* Issue 4. Art. No.: CD003345. DOI: 10.1002/14651858.CD003345.pub2.
- Dray, A., 2008. Neuropathic pain: emerging treatments. *Br. J. Anaesth.* 101, 48–58. (Revisão extensa sobre as potenciais terapias com fármacos para o tratamento da dor neuropática)
- Dworkin, R.H., O'Connor, A.B., Backonja, M., et al., 2007. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain*. 132, 237–251. (Uma avaliação sobre a eficácia clínica dos fármacos utilizados atualmente para o tratamento da dor neuropática)
- Hefti, F.F., Rosenthal, A., Walicke, P.A., et al., 2006. Novel class of pain drugs based on antagonism of NGF. *Trends. Pharmacol. Sci.* 27, 85–91.
- Hill, R.G., 2006. Analgesic drugs in development. In: McMahon, S.B., Koltzenburg, M. (Eds.), *Wall & Melzack's textbook of pain*, fifth ed. Elsevier, Edinburgh, pp. 541–552. (Avaliação equilibrada sobre as atuais abordagens para o desenvolvimento de novos fármacos analgésicos)
- Hosking, R.D., Zajicek, J.P., 2008. Therapeutic potential of cannabis in pain medicine. *Br. J. Anaesth.* 101, 59–68.

Anestésicos locais e outros fármacos que afetam os canais de sódio

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Como descrito no Capítulo 4, a propriedade de excitabilidade elétrica é o que possibilita às membranas das células nervosas e musculares gerar potenciais de ação propagados, que são essenciais para a comunicação no sistema nervoso e para o início de atividade mecânica no músculo estriado e cardíaco. A iniciação do potencial de ação depende de canais de sódio dependentes de voltagem, os quais se abrem transitoriamente quando a membrana é despolarizada. Aqui, discutimos anestésicos locais, que atuam principalmente por bloqueio dos canais de sódio, e mencionamos resumidamente outros fármacos que afetam a função dos canais de sódio.

Existe, falando de maneira ampla, dois modos pelos quais a função dos canais pode ser modificada, a saber, bloqueio dos canais e modificação do comportamento de controle da comporta. Bloquear os canais de sódio reduz a excitabilidade. Por outro lado, diferentes tipos de fármacos podem tanto facilitar a abertura do canal e, portanto, aumentar a excitabilidade, quanto inibir a abertura do canal e reduzir a excitabilidade.

ANESTÉSICOS LOCAIS

Embora muitos fármacos possam, em concentrações elevadas, bloquear os canais de sódio controlados por voltagem e inibir a geração do potencial de ação, os únicos usados clinicamente para este efeito são os anestésicos locais, vários antiepilépticos e analgésicos (Caps. 41 e 44) e os antiarrítmicos da classe I (Cap. 21).

História

As folhas de coca eram mastigadas por possuírem efeitos psicotrópicos, há milhares de anos (Cap. 47), pelos índios sul-americanos, que sabiam sobre o efeito de entorpecimento que elas produziam na boca e na língua. A **cocaína** foi isolada em 1860 e proposta como anestésico local para procedimentos cirúrgicos. Sigmund Freud, que tentou fazer uso, sem sucesso, de seu poder “energizante psíquico”, deu um pouco de cocaína a um amigo oftalmologista em Viena, o Dr. Carl Köller, que relatou, em 1884, que podia ser produzida anestesia reversível da córnea colocando-se gotas de cocaína no olho. A ideia foi rapidamente aceita e, em alguns anos, foi introduzida a anestesia com cocaína na odontologia e em cirurgia geral. Um substituto sintético, a **procaína**, foi descoberto em 1905, e muitos outros compostos úteis foram desenvolvidos mais tarde.

Aspectos químicos

As moléculas de anestésico local consistem em uma parte aromática unida por uma ligação éster ou amida a uma cadeia lateral básica (Fig. 42.1). São bases fracas, com valores de pK_a principalmente na faixa entre 8 e 9, de modo que são, principalmente, mas não completamente, ionizadas em pH fisiológico (ver Cap. 8 para um exemplo de como o pH pode

influenciar a ionização de bases fracas). Isto é importante em relação à sua capacidade em penetrar a bainha nervosa e a membrana do axônio; os derivados quaternários, como QX-314, que são inteiramente ionizados, independentemente do pH, não têm efeito como anestésicos locais, porém apresentam importantes utilizações experimentais (ver adiante). A **benzocaína**, um anestésico local atípico, não tem grupo básico.

A presença da ligação éster ou amida nas moléculas de anestésico local é importante em razão de sua suscetibilidade à hidrólise metabólica. Os compostos que possuem o éster são rapidamente inativados no plasma e nos tecidos (principalmente no fígado) por esterases inespecíficas. As amidas são mais estáveis, e estes anestésicos, em geral, apresentam meias-vidas plasmáticas mais longas.

Mecanismo de ação

Os anestésicos locais bloqueiam o início e a propagação dos potenciais de ação por impedirem o aumento de condutância de Na^+ voltagem-dependente (Cap. 4; Strichartz & Ritchie, 1987; Hille, 2001). Em concentrações pequenas, reduzem a taxa de aumento do potencial de ação, aumentando sua duração e reduzindo sua frequência de disparo. Em concentrações mais elevadas, impedem o disparo do potencial de ação. Os agentes anestésicos locais atuais não distinguem entre os diferentes subtipos de canais de sódio (Cap. 4; Lai *et al.*, 2004). Eles bloqueiam os canais de sódio, fechando fisicamente o poro transmembrana, interagindo com resíduos de vários aminoácidos do domínio helicoidal transmembrana S6 da proteína do canal (Ragsdale *et al.*, 1994).

▼ A atividade dos anestésicos locais é fortemente dependente do pH, aumentando em pH extracelular alcalino (*i. e.*, quando a proporção de moléculas ionizadas é baixa) e reduzindo-se em pH ácido. Isto porque o composto precisa penetrar a bainha nervosa e a membrana do axônio para chegar à extremidade interna do canal de sódio (onde está o sítio de ligação aos anestésicos locais). Como a forma ionizada não passa pela membrana, a penetração é muito pequena em pH ácido. Uma vez dentro do axônio, é sobretudo a forma ionizada da molécula de anestésico local que se liga ao canal e o bloqueia (Fig. 42.2), sendo que a forma ionizada possui fraca atividade de bloqueio do canal. Esta dependência do pH pode ser clinicamente importante porque os tecidos inflamados costumam ser ácidos e, desse modo, um tanto resistentes aos anestésicos locais.

Análises mais profundas da ação dos anestésicos locais (Strichartz & Ritchie, 1987) demonstram que muitos fármacos exibem a propriedade de bloqueio “dependente do uso” dos canais de sódio, bem como afetam, até certo ponto, a operação dos canais. Dependência do uso significa que, quanto mais frequentemente os canais são abertos, maior se torna o bloqueio. É uma característica proeminente de ação de muitos fármacos antiarrítmicos da classe I (Cap. 21) e dos antiepilépticos (Cap. 44), e ocorre porque a molécula que causa o bloqueio entra no canal muito mais rapidamente quando o canal está aberto do que quando ele está fechado. Para os anestésicos locais que se dissociam rapidamente do canal, o bloqueio somente ocorre com frequências elevadas de disparo do potencial de ação, quando o tempo para o fármaco separar-se do canal entre os potenciais de ação é muito curto. O canal pode existir em três estados funcionais: em repouso, aberto e inativado (Cap. 4). Muitos anestésicos locais ligam-se mais fortemente ao estado inativado do canal. Portanto, em qualquer potencial de membrana, o equilíbrio entre canais em repouso e inativados será desviado, na presença do anestésico local, favorecendo o estado

Anestésicos locais		
Região aromática	Ligação éster ou amida	Cadeia lateral com amina básica
		Procaina
		Cocaína
		Tetracaína (ametocaína)
		Cinchocaína (dibucaína)
		Lidocaína (lignocaína)
		Prilocaina
		Bupivacaína
		Articaína
		Benzocaína
		QX-314

Fig. 42.1 Estruturas dos anestésicos locais. A estrutura geral das moléculas de anestésico local consiste em um grupo aromático (à esquerda), um grupo éster ou amida (sombreado) e um grupo amina (à direita).

inativado, e este fator contribui para o efeito global de bloqueio. A passagem de uma sequência de potenciais de ação faz com que os canais ciclem entre os estados aberto e inativado, ambos estados com maior probabilidade de ligarem-se a moléculas de anestésico local do que no estado de repouso; assim, ambos os mecanismos contribuem para a dependência do uso.

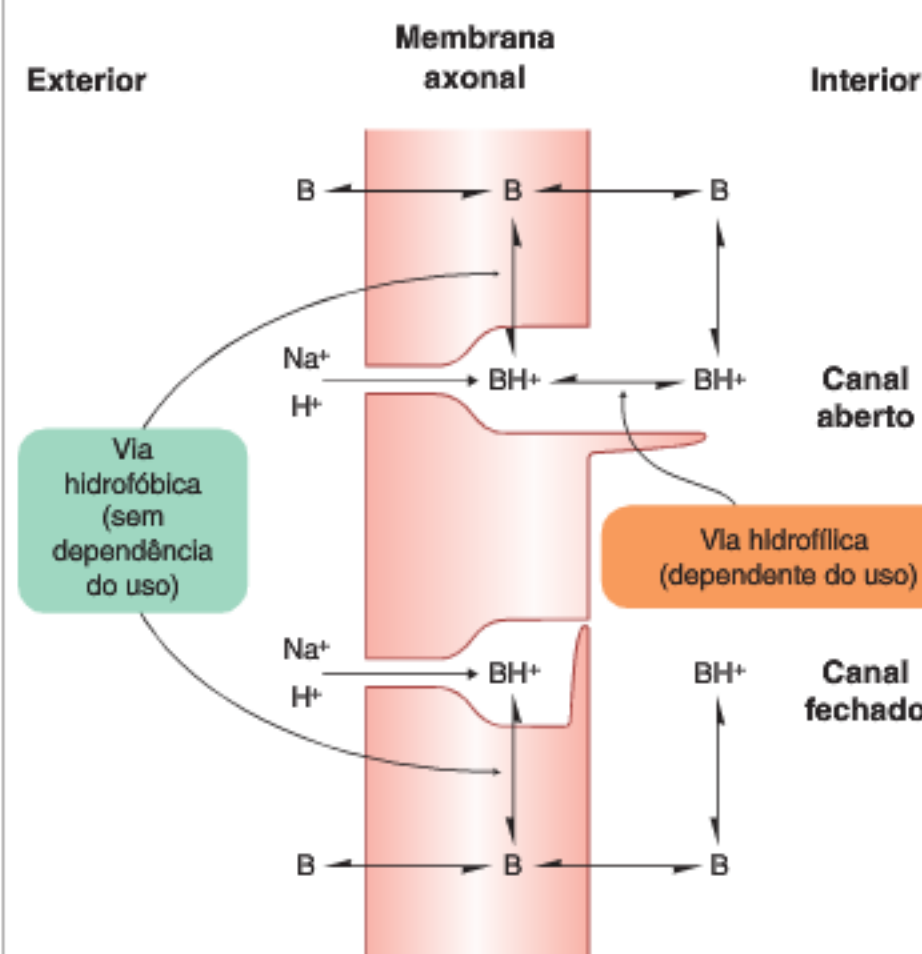


Fig. 42.2 Interação de anestésicos locais com canais de sódio. O local de bloqueio no canal pode ser alcançado através do *gate* (portão) aberto na superfície interna da membrana pela molécula química carregada BH^+ (via hidrofílica) ou diretamente da membrana pela molécula química B não carregada (via hidrofóbica).

Os anestésicos locais amins quaternárias somente funcionam quando atravessam a membrana e os canais devem estar ciclando entre seu estado aberto várias vezes antes que o efeito do bloqueio ocorra. Com as amins terciárias, o bloqueio pode ocorrer mesmo se os canais não estiverem no estado aberto, e é provável que a molécula bloqueadora (sem carga) possa alcançar o canal tanto diretamente a partir da fase da membrana ou quanto através do *gate* (portão) aberto (Fig. 42.2). A importância relativa dessas duas vias de bloqueio — a via hidrofóbica da membrana e a via hidrofílica no interior do canal — varia de acordo com a lipossolubilidade do fármaco.

Os anestésicos locais exercem vários efeitos em seus canais iônicos, assim como nas proteínas de sinalização intracelular e de membrana. A importância dessas ações na ação anestésica local ainda não foi esclarecida (Yanagitate & Strichartz, 2007).

Em geral, os anestésicos locais bloqueiam a condução mais rapidamente em neurofibras de pequeno diâmetro do que em fibras com diâmetros maiores. Como os impulsos nociceptivos são conduzidos por fibras Aδ e C (Cap. 41), a sensação de dor é bloqueada mais rapidamente que outras modalidades sensitivas (tátil, propriocepção etc.). Os axônios motores, tendo diâmetro maior, também são relativamente resistentes. As diferenças de sensibilidade entre diferentes neurofibras, embora facilmente mensuráveis experimentalmente, não são de muita importância prática, e não é possível bloquear a sensibilidade dolorosa sem afetar as outras modalidades sensitivas.

Os anestésicos locais, como seu nome indica, são usados principalmente para produzir bloqueio nervoso local. Em concentrações baixas, são capazes de suprimir a descarga espontânea do potencial de ação em neurônios sensitivos que ocorre na dor neuropática. A **lidocaína** (lignocaína) pode ser usada por via intravenosa para controlar dor neuropática (Cap. 41).

Tabela 42.1 Propriedades dos anestésicos locais

Fármaco	Início	Duração	Penetração no tecido	Meia-vida plasmática (h)	Principais efeitos adversos	Observações
Cocaína	Médio	Média	Boa	~1	Efeitos cardiovasculares e sobre o SNC em razão do bloqueio da captura de aminas	Raramente usada, somente como spray para o sistema respiratório superior
Procaina	Médio	Curta	Pequena	< 1	SNC: agitação, tremores, ansiedade, ocasionalmente convulsões seguidas por depressão respiratória Sistema cardiovascular: bradicardia e diminuição do débito cardíaco; vasodilatação, que pode causar colapso circulatório	Primeiro agente sintético Não é mais usado
Lidocaína (lignocaína)	Rápido	Média	Boa	~2	Como a procaina, porém menor tendência para causar efeitos no SNC	Amplamente usada para anestesia local Também usada por via intravenosa para tratar arritmias ventriculares (Cap. 21)
Mepivacaína	Rápido	Média	Boa	~2	Como a procaina	Menos vasodilatação (pode ser administrada sem vasoconstritor)
Tetracaína (ametocaína)	Muito lento	Longa	Moderada	~1	Como a lidocaína	Usada principalmente para anestesia espinal e da córnea
Bupivacaína	Lento	Longa	Moderada	~2	Como a lidocaína, porém maior cardiotoxicidade	Amplamente usada em razão da longa duração de ação Ropivacaína é semelhante, com menor cardiotoxicidade Levobupivacaína, recentemente introduzida, causa menor cardiotoxicidade e menor depressão sobre o SNC do que a forma racêmica, bupivacaína
Prilocaina	Médio	Média	Moderada	~2	Sem atividade vasodilatadora Pode causar metemoglobinemia	Amplamente usada, mas não para analgesia obstétrica por causa do risco de metemoglobinemia neonatal
Articaína	Rápida	Curta	Boa	0,5	Como a lidocaína Em uma menor proporção de pacientes pode induzir parestesia (queimação, formigamento e dores aguda), assim como dormência que perdura enquanto o fármaco estiver presente no organismo	Uso em odontologia

SNC, sistema nervoso central.

Ação dos anestésicos locais



- Os anestésicos locais bloqueiam a geração do potencial de ação por bloqueio dos canais de sódio.
- Os anestésicos locais são moléculas anfífilas com um grupo aromático hidrofóbico e um grupo básico amina.
- Os anestésicos locais são bases fracas, que provavelmente atuam em sua forma catiônica, mas precisam alcançar seu local de ação, atravessando a bainha nervosa e a membrana axônica, na forma química não ionizada.
- Muitos anestésicos locais mostram dependência do uso (a profundidade do bloqueio aumenta com a frequência do potencial de ação). Isto ocorre:
 - porque as moléculas de anestésico têm acesso ao canal mais rapidamente quando ele está aberto
 - porque as moléculas de anestésico têm afinidade maior por canais inativados do que por canais em repouso.
- A dependência do uso tem importância principalmente em relação aos efeitos antidrômicos e antiepilepticos dos bloqueadores dos canais de sódio.
- Os anestésicos locais bloqueiam a condução na seguinte ordem: axônios curtos mielinizados, axônios não mielinizados, axônios longos mielinizados. A transmissão nociceptiva e simpática é, portanto, bloqueada antes.
- O bloqueio dos canais de sódio no músculo cardíaco e nos neurônios do SNC é detalhado na terapia de disritmias cardíacas (Cap. 21) e epilepsia (Cap. 44).

As propriedades individuais dos anestésicos locais estão resumidas na Tabela 42.1.

Efeitos adversos

Quando utilizados clinicamente como anestésicos locais, os principais efeitos adversos envolvem o sistema nervoso central (SNC) e o sistema cardiovascular (Tabela 42.1). Sua ação sobre o coração também pode ser terapêutica nas disritmias cardíacas (Cap. 21). Embora os anestésicos locais sejam, geralmente, administrados de maneira a minimizar sua distribuição para outras partes do corpo, eles são, por fim, absorvidos para a circulação sistêmica. Podem também ser injetados nas veias ou arteríolas por acidente.

A maioria dos anestésicos locais produz uma mistura de efeitos depressores e estimulantes sobre o SNC. Os efeitos depressores predominam em baixas concentrações plasmáticas, abrindo caminho para a estimulação em concentrações maiores, que resultam em inquietação, tremor e, algumas vezes, convulsões, acompanhadas por efeitos subjetivos, que vão da confusão mental à agitação extrema. Aumentar ainda mais a dose produz profunda depressão do SNC e morte devido à depressão respiratória. O único anestésico local com efeitos acentuadamente diferentes no SNC é a **cocaína** (Cap. 47), que produz euforia em doses bem abaixo daquelas que causam outros efeitos no SNC. Isto se relaciona a seu efeito específico sobre a captura de monoaminas (Cap. 47), efeito este não compartilhado por outros anestésicos locais. A **procaína** é particularmente associada à produção de efeitos centrais adversos, e tem sido suplantada no uso clínico por agentes como a **lidocaína** e a **prilocaína**. Estudos com a **bupivacaína**, anestésico preparado local de ação longa, amplamente usado como mistura racêmica de dois isômeros ópticos, sugeriram que seus efeitos sobre o SNC e sobre o coração seriam devidos principalmente ao isômero *S*(+). O isômero

R(-) (**levobupivacaína**) comprovou ter melhor margem de segurança.

Os efeitos cardiovasculares adversos dos anestésicos locais devem-se principalmente à depressão do miocárdio, ao bloqueio de condução e à vasodilatação. A redução de contratilidade do miocárdio provavelmente resulta indiretamente da inibição da corrente de Na^+ no músculo cardíaco (Cap. 21). A diminuição de $[\text{Na}^+]_i$ resultante, por sua vez, reduz as reservas de Ca^{2+} intracelulares (Cap. 4), e isto reduz a força de contração. A interferência com a condução atrioventricular pode resultar em bloqueio cardíaco parcial ou completo, bem como em outros tipos de disritmias. A **ropivacaína** apresenta menor cardiotoxicidade do que a bupivacaína.

Vasodilatação, afetando principalmente arteríolas, deve-se, em parte, ao efeito direto sobre o músculo liso vascular e, em parte, à inibição da parte simpática do sistema nervoso. Isto leva à queda na pressão arterial, que pode ser súbita e colocar a vida em risco. A cocaína é exceção com respeito a efeitos cardiovasculares em razão de sua capacidade de inibir a captura de norepinefrina (noradrenalina) (Caps. 14 e 47). Isto aumenta a atividade simpática, levando a taquicardia, aumento do débito cardíaco, vasoconstrição e aumento da pressão arterial.

Algumas vezes, ocorrem reações de hipersensibilidade com os anestésicos locais, geralmente sob a forma de dermatite alérgica, mas raramente como reação anafilática aguda. Outros efeitos adversos específicos de fármacos em particular incluem irritação das mucosas (cocaína) e metemoglobinemia (que ocorre depois de grandes doses de prilocaína, em razão da produção de um metabólito tóxico). A **articaína**, usada na ortodontia, pode induzir dormência prolongada (parestesia), que permanece enquanto o fármaco estiver no organismo.

Aspectos farmacocinéticos

Os anestésicos locais variam muito na rapidez com que penetram nos tecidos, e isto afeta a taxa em que causam bloqueio nervoso quando neles injetados, a taxa de início de ação e a recuperação da anestesia (Tabela 42.1). Também afeta sua utilidade como anestésicos de superfície para aplicação a mucosas.

Efeitos adversos e farmacocinética dos anestésicos locais



- Os anestésicos locais são ésteres ou amidas. Os ésteres são rapidamente hidrolisados pela esterase plasmática e tecidual, as amidas são metabolizadas no fígado. As meias-vidas plasmáticas, em geral, são curtas, de cerca de 1-2 horas.
- Os efeitos adversos devem-se principalmente ao escape de anestésicos locais para a circulação sistêmica.
- Os principais efeitos adversos são:
 - efeitos sobre o sistema nervoso central, agitação, confusão, tremores, evoluindo para convulsões e depressão respiratória
 - efeitos cardiovasculares, a saber, depressão do miocárdio e vasodilatação, levando à queda da pressão arterial
 - reações ocasionais de hipersensibilidade
- Os anestésicos locais variam na rapidez com que penetram nos tecidos e em sua duração de ação. A **lidocaína** (lignocaína) penetra nos tecidos prontamente e é adequada para aplicação na superfície; a **bupivacaína** tem duração de ação particularmente longa.

Tabela 42.2 Métodos de administração, usos e efeitos adversos de anestésicos locais

Método	Usos	Fármaco(s)	Observações e efeitos adversos
Anestesia de superfície	Nariz, boca, árvore brônquica (geralmente na forma de <i>spray</i>), córnea, trato urinário Não é útil na pele ^a	Lidocaína, tetracaína (ametocaína), dibucaína, benzocaína	Risco de toxicidade sistêmica quando usada em áreas extensas e em concentrações elevadas
Anestesia infiltrativa a	Injeção direta em tecidos de modo a atingir ramos e terminais nervosos Usada em pequenas cirurgias	A maioria	Frequentemente adiciona-se epinefrina (adrenalina) ou felipressina, como vasoconstritores (não em dedos das mãos ou dos pés, pelo risco de lesão isquêmica dos tecidos) Apropriada somente para pequenas áreas, caso contrário há risco de toxicidade sistêmica
Anestesia regional intravenosa	O AL é injetado via IV distalmente em relação a um manguito garroteando o fluxo sanguíneo; a anestesia mantém-se até que a circulação seja restaurada Usada em cirurgia de membros	Principalmente lidocaína e prilocaína	Risco de toxicidade sistêmica quando o manguito é desinflado prematuramente; o risco é pequeno se o manguito for mantido inflado por, pelo menos, 20 minutos
Anestesia por bloqueio do nervo	O AL é injetado próximo troncos nervosos (p. ex., plexo braquial, nervos intercostais ou dentários) para produzir perda de sensibilidade periférica Usada em cirurgia, odontologia, analgesia	A maioria	É necessária menor quantidade de AL do que para a anestesia infiltrativa A posição da agulha é importante A instalação da anestesia pode ocorrer lentamente A duração da anestesia pode ser aumentada por adição de vasoconstritor
Anestesia espinal	O AL é injetado no espaço subaracnoide (contendo o liquor) de modo a atuar nas raízes de nervos espinais e na medula Algumas vezes acrescenta-se glicose para limitar a difusão do AL pela inclinação do paciente Usada em cirurgias abdominais, pélvicas ou de membros inferiores, principalmente quando não puder ser feita anestesia geral	Principalmente lidocaína	Os principais riscos são bradicardia e hipotensão (em razão do bloqueio simpático), depressão respiratória (por ação sobre o nervo frênico ou sobre o centro respiratório); isto pode ser evitado restringindo-se a difusão do AL para a região craniana É comum haver retenção urinária pós-operatória (bloqueio da descarga autônoma pélvica)
Anestesia epidural ^b	O AL é injetado no espaço epidural, bloqueando raízes espinais Usos como na anestesia espinal; também para analgesia obstétrica	Principalmente lidocaína e bupivacaína	Os efeitos adversos são semelhantes aos da anestesia espinal, porém menos prováveis, porque a difusão longitudinal do AL é reduzida É comum a retenção urinária pós-operatória

^aA anestesia de superfície não responde bem quando é realizada sobre a pele, apesar de uma mistura não cristalina de lidocaína e prilocaína (mistura eutética de anestésicos locais ou MEAL) ter sido desenvolvida para aplicação sobre a pele, produzindo anestesia plena em cerca de 1 hora.

^bA administração intratecal ou epidural de uma associação de AL com opioide (Cap. 41) produz analgesia mais eficaz do que a que pode ser conseguida com opioide isoladamente. Apenas uma pequena concentração de AL é necessária, insuficiente para promover perda sensorial apreciável ou outros efeitos adversos. O mecanismo desse sinergismo é desconhecido, mas a associação mostrou-se útil no tratamento da dor.

AL, anestésico local; IV, intravenosa.

A maioria dos anestésicos locais ligados a ésteres (p. ex., a **tetracaína**) é rapidamente hidrolisada pela colinesterase plasmática, de modo que sua meia-vida no plasma é curta. A procaína — agora raramente usada — é hidrolisada a ácido *p*-aminobenzoico, um precursor do folato que interfere com o efeito antibacteriano das sulfonamidas (Cap. 50). Os fármacos ligados a amidas (p. ex., lidocaína e prilocaína) são metabolizados principalmente no fígado, geralmente por *N*-desalquilação, e não por clivagem da ligação amida, e os metabólitos costumam ser farmacologicamente ativos.

A **benzocaína** é um anestésico local incomum, de solubilidade muito baixa, usado como pó para curativo em úlceras de pele dolorosas ou como pastilhas para a garganta. O fármaco é lentamente liberado e produz anestesia de superfície com longa duração.¹

¹A benzocaína também é utilizada em camisinhas para atrasar a ejaculação.

As vias de administração, os usos e os principais efeitos adversos dos anestésicos locais estão resumidos na Tabela 42.2.

A maioria dos anestésicos locais tem ação vasodilatadora direta, que aumenta a taxa em que são absorvidos para a circulação sistêmica, aumentando sua toxicidade em potencial e reduzindo sua ação como anestésico local. A **epinefrina (adrenalina)** ou a **felipressina**, um análogo da vasopressina de curta ação (Cap. 32), costumam ser acrescentadas às soluções de anestésico injetadas localmente com a finalidade de promover vasoconstrição.

Outros usos terapêuticos

Vê-se o bloqueio específico de subtipos de canais de sódio como estratégia terapêutica promissora para várias patologias clínicas, incluindo epilepsia (Cap. 44), doenças neurodegenerativas e acidente vascular cerebral (Cap. 39), dor neuropática (Cap. 41) e miopatias. Como nosso conhecimento

sobre o papel específico dos subtipos de canais de sódio aumentou, é provável que sejam desenvolvidos agentes bloqueadores seletivos para utilização em diferentes situações clínicas.

OUTROS FÁRMACOS QUE AFETAM OS CANAIS DE SÓDIO

TETRODOTOXINA E SAXITOXINA

A tetrodotoxina (TTX) é produzida por uma bactéria marinha e acumula-se nos tecidos de um peixe venenoso do Pacífico, o baiacu (*puffer fish*). O baiacu é visto por eles como iguaria especial, em parte pela sensação de formigamento que vem depois que se come a carne do peixe. Para servi-lo em restaurantes públicos, contudo, o *chef* precisa ser registrado como suficientemente habilitado em remover os órgãos tóxicos (especialmente fígado e ovários), de modo a tornar a carne segura para ser consumida. A intoxicação acidental por TTX, não obstante, é muito comum. Registros históricos de longas viagens marítimas continham referência a crises intensas de fraqueza, evoluindo para paralisia completa e morte, causadas pela ingestão do baiacu. Foi sugerido que os pós utilizados por praticantes de vudu para induzir a zumbificação pode conter TTX, porém isso foi contestado posteriormente.

A saxitoxina (STX) é produzida por um microrganismo marinho que, algumas vezes, prolifera em grande número e até muda a cor do mar, causando o fenômeno da “maré vermelha”. Em tais ocasiões, moluscos com conchas podem acumular a toxina e tornar-se venenosos para o homem.

Essas toxinas, diferentemente dos anestésicos locais, atuam exclusivamente pelo lado de fora da membrana. Ambas são moléculas complexas, exibindo uma metade guanidínio com carga positiva. O íon guanidínio é capaz de passar pelos canais de sódio controlados por voltagem, e esta parte da molécula de TTX ou STX aloja-se no canal, enquanto o restante da molécula bloqueia sua abertura externa. A maneira como a TTX inibe os canais de sódio pode ser comparada a uma rolha de champanhe. Diferentemente dos anestésicos locais, não há interação entre o controle de ativação e as reações de bloqueio com TTX ou STX — suas associação e dissociação são independentes de o canal estar aberto ou fechado. Alguns canais de sódio controlados por voltagem são insensíveis à TTX, notavelmente aqueles do músculo cardíaco e aqueles suprarregulados em neurônios sensitivos na dor neuropática (Cap. 41).

A TTX e a STX são inadequadas para uso clínico na função de anestésicos locais, sendo caras de obter a partir de suas fontes exóticas e por terem pequena penetração nos tecidos, em razão de sua lipossolubilidade muito baixa.

Usos clínicos dos anestésicos locais

- Os anestésicos locais podem ser infiltrados em partes moles (p. ex., na gengiva) ou bloquear um nervo ou plexo nervoso.
- A coadministração de um vasoconstritor (p. ex., **epinefrina**) prolonga o efeito local.
- Fármacos lipossolúveis (p. ex., **lidocaína**) são absorvidos das mucosas e usados como anestésicos de superfície.
- A **bupivacaína** tem início de ação lento, mas longa duração. Costuma ser usada para bloqueio epidural (p. ex., para bloqueio epidural contínuo durante o trabalho de parto) e anestesia espinal. Seu isômero, a **levobupivacaína**, é menos cardiotoxico se for administrado inadvertidamente num vaso sanguíneo.

Têm, contudo, sido importantes como instrumentos experimentais para o isolamento e clonagem de canais de sódio (Cap. 4).

AGENTES QUE AFETAM A ATIVAÇÃO DOS CANAIS DE SÓDIO

Sabe-se que várias substâncias modificam o controle da ativação dos canais de sódio, de tal modo a aumentar a probabilidade de abertura desses canais (Hille, 2001). Elas incluem várias toxinas, principalmente de pele da rã (p. ex., batracotoxina), venenos de escorpião ou de anêmona do mar; alcaloides de plantas, como a **veratridina**; e inseticidas, como o DDT e as piretrinas. Facilitam a ativação dos canais de sódio, de modo que eles se abrem em potenciais mais negativos, próximos ao potencial de repouso normal; também inibem a inativação, de modo que os canais deixam de fechar-se se a membrana continuar despolarizada. A membrana, desse modo, fica hiperexcitável, e o potencial de ação prolonga-se. A princípio, ocorrem descargas espontâneas, mas as células finalmente tornam-se permanentemente despolarizadas e inexcitáveis. Essas substâncias afetam o coração, produzindo extrassístoles e outras arritmias, culminando em fibrilação; elas também causam descargas espontâneas no nervo e no músculo, levando a contrações e a convulsões. A lipossolubilidade muito elevada de certas substâncias, como o DDT, torna-as eficazes como inseticidas, pois são prontamente absorvidas através do tegumento. Fármacos desta classe são úteis como instrumentos experimentais para estudar os canais de sódio, mas não têm usos clínicos.

REFERÊNCIAS E LEITURA ADICIONAL

- Hille, B., 2001. Ionic channels of excitable membranes. Sinauer, Sunderland. (Um excelente livro escrito de modo claro e destinado àqueles que desejam mais do que as informações básicas)
- Lai, J., Porreca, F., Hunter, J.C., Gold, M.S., 2004. Voltage-gated sodium channels and hyperalgesia. *Annu. Rev. Pharmacol.* 44, 371–397. (Revisão que resume o papel de subtipos especiais de canais de sódio na patogênese da dor e o uso de anestésicos locais e antidrútmicos no controle da dor neuropática)
- Ragsdale, D.R., McPhee, J.C., Scheuer, T., Catterall, W.A., 1994. Molecular determinants of state-dependent block of Na⁺ channels by local anesthetics. *Science* 265, 1724–1728. (Uso de mutações sítio-

dirigidas do canal de sódio para mostrar que os anestésicos locais se ligam a resíduos do domínio transmembrana S6)

- Strichartz, G.R., Ritchie, J.M., 1987. The action of local anaesthetics on ion channels of excitable tissues. *Handb. Exp. Pharmacol.* 81, 21–52. (Excelente revisão das ações dos anestésicos locais – outros artigos do mesmo volume abordam mais aspectos clínicos)
- Yanagidate, F., Strichartz, G.R., 2007. Local anesthetics. *Handb. Exp. Pharmacol.* 177, 95–127. (Revisão sobre o bloqueio dos canais de sódio pelos anestésicos locais e sobre outras ações desses fármacos que também podem ser importantes)

Fármacos ansiolíticos e hipnóticos

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Neste capítulo, discutimos a natureza da ansiedade e dos fármacos usados para tratá-la (ansiolíticos), bem como os fármacos usados para tratar a insônia (hipnóticos). Historicamente, houve sobreposição entre estes dois grupos, refletindo o fato de que os ansiolíticos mais antigos comumente causaram certo grau de sedação e sonolência. Os fármacos ansiolíticos mais recentes apresentam um efeito sedativo muito menor e outros hipnóticos que não possuem efeitos ansiolíticos específicos foram introduzidos. Muitos dos fármacos utilizados atualmente para o tratamento da ansiedade foram primeiramente desenvolvidos, e ainda são utilizados, para o tratamento de outras desordens, como a depressão e a epilepsia. Neste capítulo enfocaremos sua utilização como fármacos ansiolíticos. Dos fármacos ansiolíticos/hipnóticos clássicos, os benzodiazepínicos são o grupo mais importante. Possíveis novas abordagens são brevemente discutidas.

NATUREZA DA ANSIEDADE E SEU TRATAMENTO

A resposta ao medo normal a estímulos ameaçadores compreende vários componentes, inclusive comportamentos defensivos, reflexos autonômicos, despertar e alerta, secreção de corticosteroides e emoções negativas. Nos estados ansiosos, estas reações ocorrem de maneira antecipatória, independentemente de eventos externos. A distinção entre um estado de ansiedade "patológico" e um "normal" não é nítida, mas representa o ponto em que os sintomas interferem nas atividades produtivas normais. O termo "ansiedade" é aplicado para inúmeras desordens distintas. Uma divisão útil das desordens de ansiedade que pode ajudar a explicar por que os diferentes tipos de ansiedade respondem de maneira diferente aos fármacos é a classificação em (i) desordens que envolvem o *medo* (ataques de pânico e fobias) e (ii) aquelas que envolvem uma sensação mais geral de *ansiedade* (geralmente caracterizada como transtorno de ansiedade generalizada).

Os transtornos de ansiedade reconhecidos clinicamente incluem:

- *transtorno da ansiedade generalizada* (estado constante de ansiedade excessiva que não possui razão ou foco claro)
- *transtorno da ansiedade social* (medo de estar e interagir com outras pessoas)
- *transtorno do pânico* (crises súbitas de medo incontável que ocorrem associadamente a sintomas somáticos acentuados, como sudorese, taquicardia, dores no peito, tremores e sensação de asfixia). Tais crises podem ser induzidas até em indivíduos normais pela infusão de lactato de sódio, e a afecção parece ter um componente genético
- *fobias* (medos intensos de objetos ou situações específicos, p. ex., cobras, espaços abertos, voar)
- *transtorno do estresse pós-traumático* (ansiedade desencadeada por lembrança de experiências estressantes passadas)

- *transtorno obsessivo-compulsivo* (comportamento com rituais compulsivos dominado por ansiedade irracional, p. ex., medo de contaminação).

Deve ser enfatizado que o tratamento de tais transtornos, em geral, envolve abordagens psicológicas, bem como tratamento medicamentoso. Ao longo da última década o tratamento com fármacos da ansiedade mudou da utilização dos agentes ansiolíticos/hipnóticos tradicionais (i. e., benzodiazepínicos e barbitúricos) para a utilização de uma gama de fármacos que também são utilizados no tratamento de outras desordens do SNC (p. ex., fármacos antidepressivos, antiepiléticos e antipsicóticos) ou agonistas dos receptor de 5-hidroxitriptamina (5-HT)_{1A} (p. ex., **bupiriona**) que não apresentam efeitos hipnóticos. Além disso, os benzodiazepínicos, apesar de serem fármacos ansiolíticos eficazes, apresentam a desvantagem de produzir efeitos adversos como amnésia, e de induzir a tolerância e dependência física, assim como o fato de serem classificados como fármacos de abuso. Também não são eficazes para o tratamento da depressão que pode ocorrer juntamente com a ansiedade. Os antidepressivos e a bupiriona, entretanto, precisam de três ou mais semanas para mostrar algum efeito terapêutico, e devem ser administrados continuamente, enquanto os benzodiazepínicos podem ser úteis para os pacientes que precisam de tratamento agudo, já que reduzem a ansiedade em apenas 30 minutos, podem ser utilizados de acordo "com a necessidade".

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANSIOLÍTICA

MODELOS DE ANSIEDADE EM ANIMAIS

Além do componente subjetivo (emocional) da ansiedade humana, há efeitos comportamentais e fisiológicos mensuráveis que também ocorrem em animais de experimentação. Em termos biológicos, a ansiedade induz uma forma particular de inibição do comportamento que ocorre em resposta a novos eventos ambientais que sejam ameaçadores ou dolorosos. Em animais, esta inibição do comportamento pode assumir a forma de imobilidade ou supressão de uma resposta comportamental, como apertar uma barra para obter alimento (ver adiante). Um rato colocado em um ambiente ao qual não está familiarizado normalmente responde ficando imóvel, embora alerta (supressão comportamental) por algum tempo, o que pode representar "ansiedade" produzida pelo ambiente estranho. Esta imobilidade se reduz se forem administrados ansiolíticos. O "labirinto da cruz elevada" é um modelo de teste amplamente usado. Dois braços da cruz horizontal elevada são fechados e os outros são abertos. Normalmente, os ratos passam a maior parte do tempo nos braços fechados e evitam os braços abertos (medo, possivelmente, de cair ou de serem atacados). A administração de ansiolíticos aumenta o tempo passado nos braços abertos e também aumenta o número de entradas realizadas no braço aberto, porém se aumentar a atividade motora.

Também podem ser usados testes de conflitos. Por exemplo, um rato treinado para apertar uma barra repetidamente para obter alimento normalmente atinge uma taxa de respostas elevada e consistente. Introduz-se, então, um elemento de conflito: em intervalos, indicados por um sinal auditivo, apertar a barra resulta em uma "punição" ocasional sob a forma de choque elétrico, além da recompensa de uma bolinha

de alimento. Normalmente, o rato para de apertar a barra (inibição comportamental) e, desse modo, evita o choque enquanto o sinal está soando. O efeito do ansiolítico é aliviar este efeito supressivo, de modo que os ratos continuem a apertar a barra para buscar a recompensa apesar da “punição”. Outros tipos de psicotrópicos não têm efeito, o que também não ocorre com os analgésicos. Outras evidências confirmam que os ansiolíticos afetam o nível de inibição comportamental produzida pela “situação de conflito”, e não simplesmente elevam o limiar de dor.

Alguns desses modelos de “ansiedade” podem avaliar o medo em vez da ansiedade generalizada, o que ocorre em humanos na ausência de um estímulo específico. Para desenvolver novos fármacos ansiolíticos, é importante que haja testes em animais que forneçam um bom guia sobre a eficácia em humanos, e muito esforço foi feito para validar tais testes (Ramos, 2008).

TESTES EM HUMANOS

Vários testes subjetivos com “escala de ansiedade” foram elaborados com base em questionários padrão para os pacientes. As reações dérmicas galvânicas — uma medida de secreção de suor — também são utilizadas para monitorar a ansiedade. Os testes neurofisiológicos foram desenvolvidos para investigar vieses emocionais e de atenção associados às respostas às faces e palavras emotivas. Uma experiência semelhante a um ataque de pânico pode ser induzida em muitos indivíduos através da respiração e aumento dos níveis de CO₂ (geralmente respiração prolongada de CO₂ a 7,5% ou uma única inalação de CO₂ a 35%). Tais testes têm confirmado a eficácia de muitos ansiolíticos, mas o tratamento com placebo também costuma produzir respostas altamente significativas.

Uma versão humana do teste do conflito descrito anteriormente envolve o uso de dinheiro em substituição às bolinhas de alimento e o uso de choques elétricos graduados como punição. Como com os ratos, a administração de diazepam aumenta a frequência com que o botão é apertado em busca de dinheiro durante os períodos em que a punição é operante, embora os indivíduos não tenham relatado alteração na dor pelo choque elétrico.

FÁRMACOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA ANSIEDADE

Os principais grupos de fármacos (ver revisão por Hoffman & Mathew, 2008) são os seguintes:

- Antidepressivos (ver Cap. 46 para detalhes). Os inibidores seletivos da recaptura de serotonina

Medida da atividade ansiolítica

- Testes comportamentais em animais baseiam-se nas medidas da inibição comportamental (considerada reflexo da “ansiedade”) em resposta a um conflito ou uma novidade.
- Os testes humanos para ansiolíticos empregam escalas de classificação psiquiátrica ou medidas de respostas autônomas, como a resposta galvânica da pele.
- Testes como estes podem distinguir ansiolíticos (benzodiazepínicos, buspirona etc.) de sedativos (p. ex., barbitúricos).

(5-HT) (ISRSs; p. ex., fluoxetina, paroxetina e sertralina) e inibidores da recaptura de 5-HT/norepinefrina (INSRs; p. ex., venlafaxina) são eficazes no tratamento de transtorno de ansiedade generalizada, fobias, transtorno da ansiedade social e transtorno do estresse pós-traumático. Os antidepressivos mais antigos (antidepressivos tricíclicos [ADTs] e os inibidores da monoamino-oxidase [IMAOs]) também são eficazes, porém um perfil de efeitos adversos menor favorece a utilização dos ISRSs. Esses agentes apresentam a vantagem adicional de reduzir qualquer depressão que possa estar associada à ansiedade.

- **Benzodiazepínicos.** Utilizados para tratar ansiedade aguda. Aqueles utilizados para tratar ansiedade apresentam uma meia-vida biológica longa (Tabela 43.1). Podem ser coadministrados durante a estabilização do paciente com um ISRS. Existem algumas evidências de que, em desordens do pânico, a combinação de um benzodiazepínico com um ISRS pode ser melhor do que o ISRS sozinho.
- **Buspirona.** Este agonista do receptor 5-HT_{1A} é eficaz no caso de transtorno de ansiedade generalizada, porém é ineficaz no tratamento de fobias ou no caso de transtorno da ansiedade social.
- **Gabapentina, pregabalina, tiagabina e valproato,** fármacos antiepilépticos (Cap. 44), também eficazes para o tratamento de transtorno de ansiedade generalizada.
- Alguns agentes antipsicóticos atípicos (Cap. 45) como a **olanzapina** e a **risperidona** podem ser eficazes no transtorno da ansiedade generalizada e no transtorno do estresse pós-traumático, porém a incidência de efeitos adversos pode ser maior do que de outros fármacos ansiolíticos.
- Os antagonistas dos receptores β-adrenérgicos (p. ex., **propranolol**; Cap. 14). Estes são usados para tratar algumas formas de ansiedade, particularmente aquelas em que sintomas físicos como sudorese, tremor e taquicardia forem problemáticos.¹ Sua eficácia depende do bloqueio das respostas simpáticas periféricas, e não de qualquer efeito central.

FÁRMACOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA INSÔNIA (FÁRMACOS HIPNÓTICOS)

- **Benzodiazepínicos.** Os benzodiazepínicos de ação curta (p. ex., **lorazepam** e **temazepam**) são utilizados para o tratamento de insônia, já que possuem pouco efeito de “ressaca”.
- **Zolpidem e zopiclone.** Embora sejam quimicamente distintos, estes hipnóticos atuam de forma semelhante aos benzodiazepínicos. Não apresentam atividade ansiolítica significativa (ver adiante).
- **Anti-histamínicos**² (Cap. 26; p. ex., **difenildramina** e **prometazina**) podem ser utilizados para induzir sono. Estão incluídos em inúmeras preparações que não precisam de receita médica.
- Outros fármacos variados (p. ex., **hidrato de cloral**, **meprobamato** e **metaqualona**). Não são mais

¹Os β-bloqueadores algumas vezes são usados por atores e músicos para reduzir os sintomas de medo do palco, mas seu uso por jogadores de bilhar para minimizar o tremor foi vetado como antidesportivo.

²Existe um exemplo interessante de um efeito adverso inicial – a sedação não é desejada quando está se tratando de febre do feno – subsequentemente tornando-se um uso terapêutico.

Tabela 43.1 Características dos benzodiazepínicos no homem

Fármaco(s)	Meia-vida do composto de origem (h)	Metabólito ativo	Meia-vida do metabólito (h)	Duração total da ação principal	Principal(is) uso(s)
Triazolam, ^a midazolam	2-4	Derivado hidroxilado	2	Ultracurta (< 6 h)	Hipnótico O midazolam é usado como anestésico intravenoso
Zolpidem ^b	2	Não há	—	Ultracurta (~ 4 h)	Hipnótico
Lorazepam, oxazepam, temazepam, lormetazepam	8-12	Não há	—	Curta (12-18 h)	Ansiolítico, hipnótico
Alprazolam	6-12	Derivado hidroxilado	6	Média (24 h)	Ansiolítico, antidepressivo
Nitrazepam	16-40	Não há	—	Média	Hipnótico, ansiolítico
Diazepam, clordiazepóxido	20-40	Nordazepam	60	Longa (24-48 h)	Ansiolítico, relaxante muscular O diazepam é usado como anticonvulsivante
Flurazepam	1	Desmetilflurazepam	60	Longa	Ansiolítico
Clonazepam	50	Não há	—	Longa	Anticonvulsivante, ansiolítico (especialmente mania)

^aTriazolam foi retirado de uso no Reino Unido em decorrência dos efeitos colaterais.

^bZolpidem não é benzodiazepínico, mas atua no mesmo sítio. A zopiclona é semelhante.

recomendados, porém os hábitos terapêuticos demoram a ser esquecidos e ocasionalmente eles são utilizados.

Os antidepressivos (Cap. 46), antiepiléticos (Cap. 44), antipsicóticos (Cap. 45), antagonistas dos receptores β -adrenérgicos (Cap. 14) e anti-histamínicos (Cap. 26) são descritos em detalhes em outros capítulos deste livro. Alguma discussão sobre como os ISCSs exercem sua atividade ansiolítica está incluída na seção sobre a buspirona (ver adiante). Neste capítulo enfo-

caremos os fármacos cujo principal uso é como agentes ansiolíticos e hipnóticos.

BENZODIAZEPÍNICOS E FÁRMACOS RELACIONADOS

▼ O primeiro benzodiazepínico, o **clordiazepóxido**, foi sintetizado por acidente em 1961, tendo sido produzido o incomum anel de sete membros em decorrência de uma reação que deu errado nos laboratórios Hoffman-La Roche. Sua atividade farmacológica inesperada foi reconhecida em um procedimento de triagem de rotina, e os benzodiazepínicos logo se tornaram os fármacos mais amplamente prescritos na farmacopeia.

A estrutura química básica dos benzodiazepínicos consiste em um anel de sete elementos fundido com um anel aromático que tem quatro grupos substituintes principais que podem ser modificados sem perda de atividade. Milhares de compostos têm sido fabricados e testados, e cerca de 20 estão à disposição para uso clínico; os mais importantes estão relacionados na Tabela 43.1. São basicamente semelhantes em suas ações farmacológicas, embora tenha sido relatado um certo grau de seletividade. Por exemplo, alguns, como o **clonazepam**, mostram atividade anticonvulsivante, com efeitos sedativos muito menos acentuados. De um ponto de vista clínico, as diferenças de comportamento farmacocinético entre diferentes benzodiazepínicos (ver adiante) são mais importantes que as diferenças de perfil de atividade. Foram descobertos fármacos com estrutura semelhante que antagonizam especificamente os efeitos dos benzodiazepínicos, por exemplo, o **flumazenil** (ver adiante).

O termo “benzodiazepínico” refere-se a uma estrutura química distinta. Fármacos como o zolpidem e o zopiclone apresentam estrutura química distinta e são, portanto, não benzodiazepínicos. Entretanto, já que se ligam aos mesmos sítios, geralmente referidos como “receptor de benzodiazepínicos”, eles são discutidos ao longo do capítulo, juntamente com os benzodiazepínicos.

MECANISMO DE AÇÃO

Os benzodiazepínicos atuam seletivamente nos receptores GABA_A (Cap. 37) que medeiam a transmissão sináptica inibitória em todo o sistema nervoso central. Os benzodiazepínicos

Classes de ansiolíticos e hipnóticos



- Fármacos antidepressivos (ISRSs, INRSs, ADTs e IMAOs — Cap. 46) são agentes ansiolíticos eficazes.
- Benzodiazepínicos são usados para tratar estados de ansiedade e de insônia.
- **Buspirona** é um agonista do receptor 5-HT_{1A} com atividade ansiolítica, porém pouca sedação.
- Alguns fármacos antiepiléticos (p. ex., **gabapentina**, **pregabalina**, **tiagabina** e **valproato**) apresentam propriedades ansiolíticas.
- Alguns agentes antipsicóticos atípicos podem ser utilizados no tratamento de algumas formas de ansiedade, porém apresentam efeitos adversos significativos.
- Os antagonistas dos receptores β -adrenérgicos são usados principalmente para reduzir os sintomas físicos da ansiedade (tremor, palpitações etc.); não afetam o comportamento afetivo.
- Os antagonistas do receptor H₁ da histamina apresentam efeitos sedativos.
- Outros agentes diferentes (p. ex., **metaqualona**, **hidrato de cloral**) ainda são utilizados ocasionalmente para o tratamento da insônia (os benzodiazepínicos são preferíveis na maioria dos casos).

intensificam a resposta ao GABA facilitando a abertura de canais de cloreto ativados pelo GABA (Fig. 37.4). Eles se ligam especificamente a um sítio regulatório do receptor, distinto do sítio de ligação ao GABA (ver adiante), e atuam alostericamente, aumentando a afinidade do GABA pelo receptor. Registros de canais únicos mostram aumento da frequência da abertura dos canais por uma dada concentração de GABA, mas não há alteração na condutância ou tempo médio em que ficam abertos, o que é compatível com um efeito sobre a ligação com o GABA, e não com o mecanismo de controle de passagem dos canais. Os benzodiazepínicos não afetam os receptores para outros aminoácidos, como a glicina ou o glutamato (Fig. 43.1).

▼ O receptor GABA_A é um canal iônico controlado por ligante (Cap. 3), que consiste em uma montagem pentamérica de diferentes subunidades, sendo as principais α , β e γ (Cap. 37). Na verdade, o receptor GABA_A deveria ser visto como uma família de receptores, já que existem seis diferentes subtipos de subunidade α , três subtipos de subunidade β e três subtipos de γ . Embora o número de combinações em potencial, portanto, seja grande, certas combinações predominam no cérebro dos adultos (Cap. 37). As várias combinações ocorrem em diferentes partes do cérebro, têm diferentes funções fisiológicas e apresentam diferenças sutis nas suas propriedades farmacológicas (ver a seguir).

Os benzodiazepínicos se ligam à interface entre as subunidades α e γ , porém somente nos receptores que contêm subunidades $\gamma 2$ e $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$ ou $\alpha 5$. Duas abordagens genéticas vêm sendo utilizadas para estudar o papel das diferentes subunidades nos diferentes efeitos comportamentais dos benzodiazepínicos — o *knockout* (nocaute) genético e a perda da função em mutantes (Whiting, 2003; Reynolds, 2008). A perda da função na abordagem mutante apresenta a vantagem sobre o *knockout* de subunidades, já que reduz a probabilidade de alterações compensatórias na expressão de outras subunidades. A mutação de um aminoácido (histidina 101 ou seu equivalente) na subunidade α elimina a ligação aos benzodiazepínicos. As análises comportamentais de diferentes camundongos mutantes indica que os receptores que contêm $\alpha 1$ medeiam o efeito sedativo, mas não o

efeito ansiolítico dos benzodiazepínicos, enquanto os receptores que contêm $\alpha 2$ e $\alpha 3$ medeiam o efeito ansiolítico.

A próxima etapa óbvia foi a tentativa de desenvolvimento de fármacos seletivos para as subunidades (Reynolds, 2008; Christmas *et al.*, 2008). Infelizmente, isso se provou difícil, devido à similaridade estrutural entre os sítios de ligação dos benzodiazepínicos nas diferentes subunidades α . O que foi possível é o desenvolvimento de fármacos que, enquanto apresentam pouca seletividade pela subunidade de ligação, apresentam diferentes níveis de eficácia agonista nos receptores que contêm as diferentes subunidades. A eficácia seletiva nos receptores que contêm $\alpha 2$ e $\alpha 3$ pode produzir fármacos que apresentam efeito ansiolítico sem o efeito adverso de sedação e amnésia. Tais compostos foram desenvolvidos (p. ex., MK-0343, TPA023), porém somente estão disponíveis dados limitados sobre a sua eficácia em humanos. O **pagoclone**, que é descrito como agonista $\alpha 3$ e agonista parcial de $\alpha 1$, $\alpha 2$ e $\alpha 5$, apresenta pouco ou nenhum efeito sedativo ou amnésico e está em desenvolvimento para o tratamento de transtornos de pânico e gagueira.

Sabe-se que existem sítios periféricos de ligação aos benzodiazepínicos não associados aos receptores de GABA em muitos tecidos. Estes estão primariamente localizados nas membranas mitocondriais. Para informações sobre a sua estrutura e funções, ver Veenman & Gavish (2006).

EFEITOS E USOS FARMACOLÓGICOS

Os principais efeitos dos benzodiazepínicos são:

- redução da ansiedade e agressividade
- indução do sono e sedação
- redução do tônus muscular e da coordenação
- efeito anticonvulsivante
- amnésia anterógrada.

Redução da ansiedade e da agressividade

Os benzodiazepínicos mostram efeitos ansiolíticos em testes com animais, como foi descrito antes, e também exercem um efeito acentuado de “domesticação”, permitindo que os animais sejam manuseados mais facilmente.³ Se dados a um membro dominante de um par de animais (p. ex., camundongos ou macacos) abrigados na mesma gaiola, os benzodiazepínicos reduzirão o número de ataques do indivíduo dominante e aumentarão o número de ataques feitos contra ele. Com a possível exceção do **alprazolam** (Tabela 43.1), os benzodiazepínicos não têm efeitos antidepressivos. Os benzodiazepínicos podem produzir paradoxalmente um aumento da irritabilidade e da agressividade em alguns indivíduos. Isto parece ser particularmente pronunciado com o fármaco de ação ultracurta **triazolam** (e levou à sua retirada do mercado no Reino Unido e em alguns outros países) e, em geral, é mais comum com os compostos de ação curta. Provavelmente, é uma manifestação da síndrome de retirada dos benzodiazepínicos, que ocorre com todos estes medicamentos (ver adiante), mas é mais aguda com fármacos cuja ação se desvanece rapidamente.

Os benzodiazepínicos são usados agora principalmente para tratar estados agudos de ansiedade.

Indução do sono e sedação

Os benzodiazepínicos diminuem o tempo que se leva até dormir e aumentam a duração total do sono, embora o segundo efeito ocorra somente nos indivíduos que normalmente durmam menos de 6 horas por noite. Com agentes que apresentam uma curta duração (p. ex., zolpidem ou temazepam), um efeito “ressaca” pronunciado ao acordar pode ser evitado.

³Isto depende da espécie. Os felinos realmente ficam mais excitáveis, como um colaborador de um dos autores descobriu, por si mesmo, ao tentar sedar um tigre no zoológico de Baltimore.

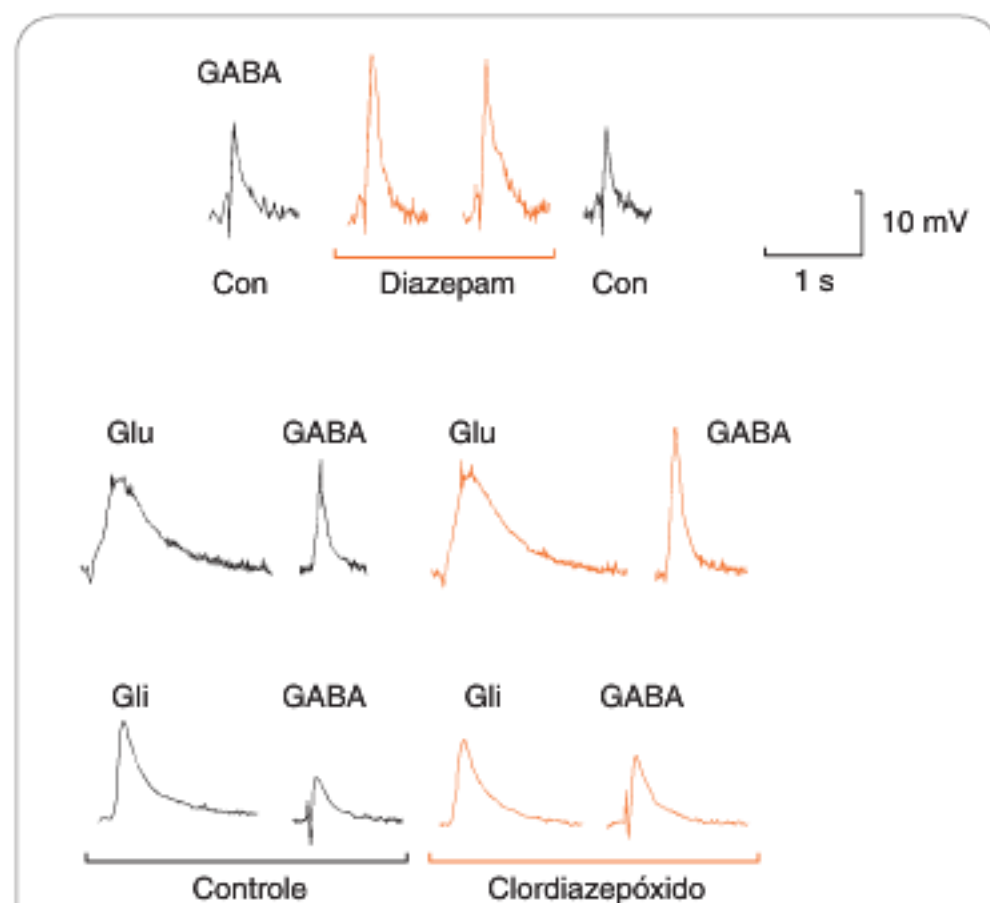


Fig. 43.1 Efeito potencializador dos benzodiazepínicos e clordiazepóxido sobre a ação do GABA. Os fármacos foram aplicados por ionoforese a neurônios da medula espinal de camundongo que cresceram em cultura de tecidos, através de micropipetas colocadas perto das células. A membrana ficou hiperpolarizada em -90 mV, e as células foram carregadas com Cl^- por meio do microeletrodo de registro, de modo que aminoácidos inibitórios (GABA e glicina, Gli), bem como os excitatórios (glutamato, Glu), causassem respostas despolarizantes. O efeito potencializador do diazepam está restrito à resposta do GABA, não sendo afetadas as respostas do glutamato e da glicina. Con, controle.

▼ Com base em medidas de eletroencefalografia, podem ser reconhecidos vários níveis de sono. De particular importância psicológica é o sono com movimentos oculares rápidos (REM, do inglês, *rapid-eye movements*), que se associa a sonhos, e o sono de ondas lentas, que corresponde ao nível mais profundo do sono, quando a taxa de metabolismo e a secreção de esteroides da suprarrenal estão no seu ponto mais baixo, e a secreção do hormônio do crescimento em seu ponto mais alto (Cap. 32). A maioria dos hipnóticos reduz a proporção de sono REM, embora os benzodiazepínicos o afetem menos do que outros hipnóticos, tendo o zolpidem (ver adiante) o menor efeito de todos. A interrupção artificial do sono REM causa irritabilidade e ansiedade, mesmo que a quantidade total de sono não seja reduzida, e o sono REM perdido é recomposto ao final de tal experimento por um aumento em rebote. O mesmo rebote no sono REM é visto ao final de um período de administração de benzodiazepínicos ou outros hipnóticos. A proporção de onda lenta de sono é significativamente reduzida pelos benzodiazepínicos, embora a secreção do hormônio de crescimento não seja afetada.

A Figura 43.2 mostra melhora das classificações subjetivas de qualidade do sono produzida ao final de um período de 32 semanas de tratamento farmacológico. Deve-se notar que, embora ocorra tolerância aos efeitos objetivos, como redução da latência do sono em alguns dias, isto não fica óbvio nas classificações subjetivas.

Entretanto, atualmente os benzodiazepínicos somente são recomendados para o tratamento de insônia em curto prazo. Ocorre o desenvolvimento de tolerância após 1-2 semanas de uso contínuo, e ao cessar o tratamento podem ocorrer insônia e síndrome da abstinência (ver adiante).

Os benzodiazepínicos também são utilizados como pré-medicação antes da cirurgia (tanto médica quanto dental). Sob essas circunstâncias, suas propriedades ansiolíticas, sedativas e amnésicas podem ser benéficas. A administração de midazolam intravenoso pode ser utilizada para induzir anestesia (Cap. 40).

Redução do tônus muscular

Os benzodiazepínicos reduzem o tônus muscular por uma ação central sobre os receptores GABA_A, principalmente na medula espinal.

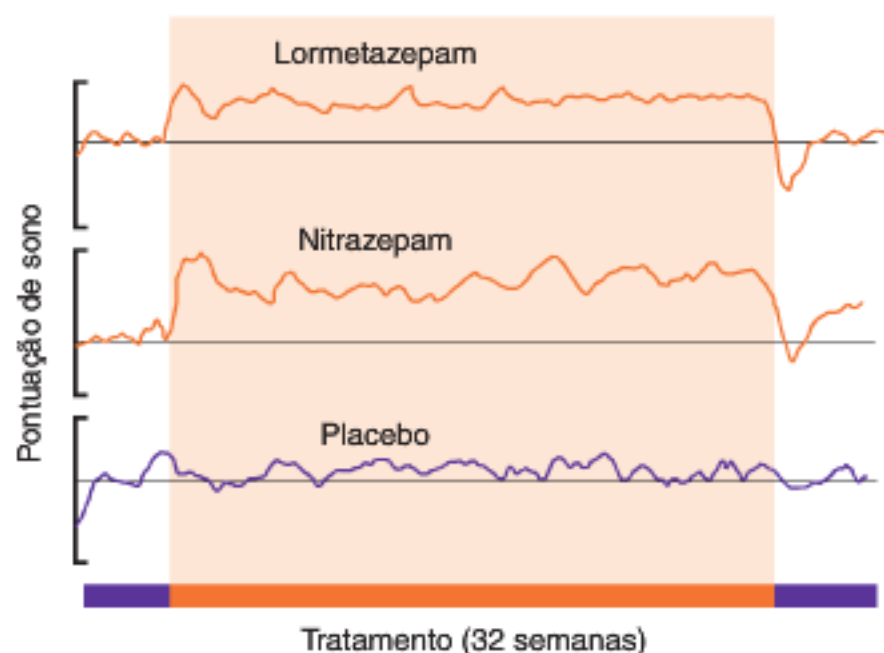


Fig. 43.2 Efeitos do tratamento de longo prazo com benzodiazepínicos sobre a qualidade do sono. Um grupo de 100 pessoas que dormiam mal recebeu, sob condições duplo-cegas, 5 mg de lormetazepam, 2 mg de nitrazepam ou placebo todas as noites por 24 semanas, sendo o período de teste precedido e seguido por 4 semanas de tratamento com placebo. Pediu-se a elas que avaliassem, numa escala de classificação subjetiva, a qualidade do sono durante cada noite, e os resultados foram expressos como média de 5 dias seguidas destas pontuações. A melhora da qualidade do sono foi mantida durante o período de teste de 24 semanas e foi seguida por uma piora de "rebote" do sono quando terminou o período de testes. (De Oswald I et al. 1982 Br Med J 284:860-864.)

O aumento do tônus muscular é característica comum dos estados de ansiedade no homem e contribuem para a ocorrência de dores, inclusive cefaleia, que costumam incomodar os pacientes ansiosos. O efeito relaxante dos benzodiazepínicos, portanto, pode ser clinicamente útil. Parece ser possível uma redução do tônus muscular sem apreciável perda de coordenação. Entretanto, com a administração intravenosa na anestesia e na superdosagem quando esses fármacos são utilizados, pode ocorrer obstrução das vias aéreas. Outros usos clínicos dos relaxantes musculares são discutidos no Capítulo 13.

Efeitos anticonvulsivantes

Todos os benzodiazepínicos têm atividade anticonvulsivante em testes com animais de experimentação. São altamente eficazes contra convulsões quimicamente induzidas causadas por pentilenotetrazol, bicuculina e fármacos semelhantes que atuam bloqueando os receptores GABA_A (Caps. 37 e 44), porém menos contra convulsões eletricamente induzidas.

O clonazepam (ver anteriormente) é usado para tratar epilepsia (Cap. 44), assim como o diazepam, que é administrado por via retal em crianças no caso de crises agudas e por via intravenosa para controlar crises convulsivas que colocam a vida em risco no estado de mal epilético. Ocorre o desenvolvimento de tolerância às ações anticonvulsivantes dos benzodiazepínicos (ver a seguir).

Amnésia anterógrada

Os benzodiazepínicos evitam a memória de eventos experimentados enquanto sob sua influência, efeito não visto com outros depressores do SNC. Procedimentos cirúrgicos menores ou invasivos podem, dessa forma, ser realizados sem deixar lembranças desagradáveis. O flunitrazepam (mais bem conhecido pelo público geral por um de seus nomes comerciais, Rohipnol[®]) é conhecido como droga de estupro, e as vítimas frequentemente têm dificuldade em relatar exatamente o que ocorreu durante o ataque.

Acredita-se que a amnésia ocorra devido à ligação dos benzodiazepínicos aos receptores GABA_A que contêm a subunidade $\alpha 5$. Os camundongos nocaute para $\alpha 5$ mostraram um fenótipo de memória e aprendizado mais rápido. Isso levanta a possibilidade de que um agonista inverso seletivo para a subunidade $\alpha 5$ (ver a seguir para uma descrição geral do agonismo inverso aos benzodiazepínicos) poderia melhorar a memória.

EXISTE UM MEDIADOR ENDÓGENO SEMELHANTE AOS BENZODIAZEPÍNICOS?

▼ Apesar de um considerável esforço científico, a questão se existem ou não ligantes endógenos para os receptores de benzodiazepínicos cuja função seja regular a ação do GABA permanece sem resposta.

O fato de o antagonista flumazenil produzir respostas tanto *in vivo* quanto *in vitro* na ausência de qualquer benzodiazepínico exógeno é frequentemente citado para apoiar a visão de que deve haver a ativação de um receptor benzodiazepínico por ligante(s) endógeno(s). Embora o flumazenil tenha sido originalmente descrito como um antagonista neutro (ver adiante), é possível, entretanto, que apresente atividade agonista ou antagonista inversa para os subtipos de receptores GABA_A (dependendo do tipo de subunidade α presente) ou em algumas condições patológicas nas quais os receptores GABA_A sejam modificados.

Diferentes moléculas que atuam nos receptores benzodiazepínicos foram isoladas, incluindo as β -carbólinas (p. ex., etil- β -carbolina-3-carboxilato, β CCE), estruturalmente relacionadas ao triptofano, e o inibidor de ligação do diazepam, um peptídeo de 10 kDa. Se essas moléculas existem no cérebro ou são geradas durante o processo envolvido na sua extração dos tecidos é uma discussão em aberto. Interessantemente, tanto o β CCE quanto o inibidor de ligação do diazepam possuem efeitos opostos aos dos benzodiazepínicos, ou seja, são agonistas inversos e inibem a abertura dos canais de cloro pelo GABA e, em todo o animal, exercem efeitos ansiogênico e pró-convulsivante. Também há

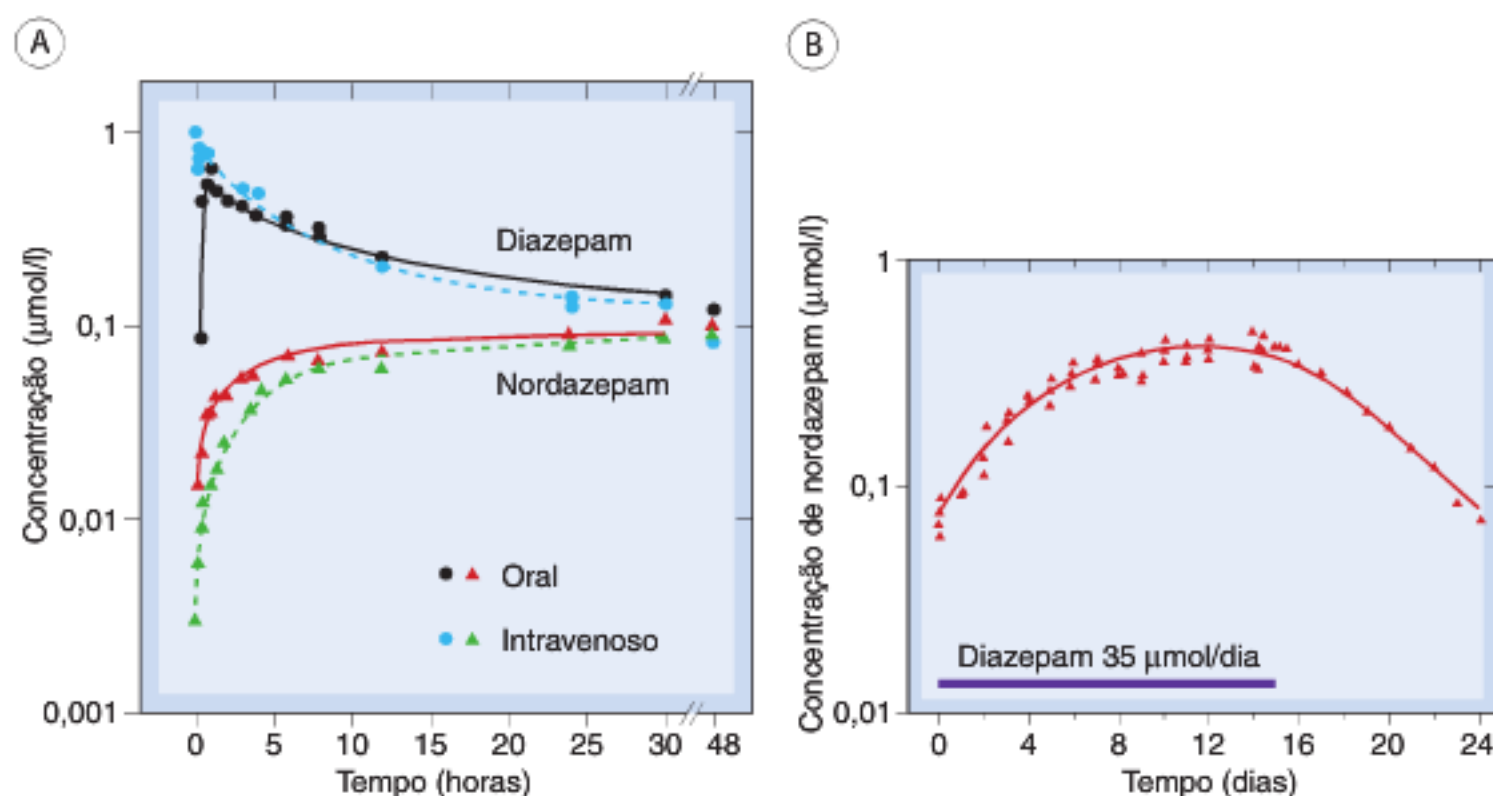


Fig. 43.3 Farmacocinética do diazepam em humanos. [A] Concentrações de diazepam e nordazepam após uma única dose oral ou intravenosa. Note o lento desaparecimento de ambas as substâncias após as primeiras 20 horas. [B] Acúmulo do nordazepam durante 2 semanas de administração diária de diazepam, e lento declínio (meia-vida de aproximadamente 3 dias) após a interrupção da administração do diazepam. (Dados obtidos de Kaplan SA et al., 1973 J Pharmacol Sci 62:1789.)

sugestão de que os próprios benzodiazepínicos possam ocorrer naturalmente no cérebro, porém ainda não se sabe a origem desses compostos e nem como ocorre a sua biossíntese. No presente, não há concordância geral sobre a identidade e função de ligantes endógenos para os receptores benzodiazepínicos. Outros possíveis moduladores endógenos dos receptores GABA_A incluem os metabólitos esteroides, porém esses se ligam a um sítio diferente dos benzodiazepínicos (Cap. 40).

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS

Os benzodiazepínicos são bem absorvidos quando administrados por via oral, geralmente dando uma concentração plasmática de pico em cerca de 1 hora. Alguns (p. ex., **oxazepam**, **lorazepam**) são absorvidos mais lentamente. Ligam-se fortemente às proteínas plasmáticas, e sua alta lipossolubilidade faz com que muitas delas se acumulem gradualmente na gordura corporal. São normalmente dados por via oral, mas podem ser usados por via intravenosa (p. ex., diazepam no estado de mal epilético, midazolam em anestesia). A injeção intramuscular costuma resultar em absorção lenta.

Os benzodiazepínicos são todos metabolizados e finalmente eliminados como conjugados de glicuronídeo na urina. Variam grandemente na duração da ação e podem ser divididos, de maneira aproximada, em compostos com ação curta, média e longa (Tabela 43.1). A duração da ação influencia o seu uso, sendo os compostos de ação curta úteis como hipnóticos com redução da ressaca ao acordar, e os compostos de ação longa sendo mais úteis como fármacos ansiolíticos e anticonvulsivantes. Vários são convertidos em metabólitos ativos, como o *N*-desmetildiazepam (**nordazepam**), cuja meia-vida é de cerca de 60 horas, e isso é responsável pela tendência de muitos benzodiazepínicos de produzir efeitos cumulativos e ressacas longas quando são dados repetidamente. Os compostos com ação curta são os metabolizados diretamente por conjugação com glicuronídeo. A Figura 43.3 mostra o acúmulo gradual e o desaparecimento lento do nordazepam do plasma de um indivíduo que recebeu diazepam diariamente por 15 dias.

▼ A idade avançada afeta a taxa de reações oxidativas mais do que as reações de conjugação. Desse modo, o efeito dos benzodiazepínicos de ação longa, que podem ser usados regularmente como hipnóticos ou ansiolíticos por muitos anos, tende a aumen-

tar com a idade, sendo comum que se desenvolvam sonolência e confusão insidiosamente por esta razão.⁴

EFEITOS ADVERSOS

Estes podem ser divididos em:

- efeitos tóxicos decorrentes da superdosagem aguda
- efeitos adversos que ocorrem durante o uso terapêutico normal
- tolerância e dependência.

Toxicidade aguda

Os benzodiazepínicos em superdosagem aguda são consideravelmente menos perigosos que outros ansiolíticos/hipnóticos. Como tais agentes costumam ser usados em tentativas de suicídio, esta é uma vantagem importante. Na superdosagem, os benzodiazepínicos causam sono prolongado sem depressão grave da respiração ou da função cardiovascular. No entanto, na presença de outros depressores do SNC, particularmente o álcool, os benzodiazepínicos podem causar depressão respiratória grave ou até que ameace a vida. Isso é um problema frequente quando os benzodiazepínicos são utilizados como fármacos recreacionais (Caps. 48 e 58). A existência de um antagonista eficaz, o **flumazenil**, significa que os efeitos de uma superdosagem aguda podem ser neutralizados,⁵ o que não é possível para a maioria dos depressores do SNC.

Efeitos colaterais durante o uso terapêutico

Os principais efeitos colaterais dos benzodiazepínicos são sonolência, confusão, amnésia e comprometimento da coor-

⁴Na idade de 91 anos, a avó de um dos autores estava ficando cada vez mais esquecida e um pouco "amalucada"; tomava nitrazepam para insônia regularmente há anos. Para permanente vergonha do autor, foi preciso um arguto generalista para diagnosticar o problema. O cancelamento da prescrição de nitrazepam produziu melhora expressiva.

⁵Na prática, geralmente deixa-se que os pacientes durmam porque há um risco de crises convulsivas com o flumazenil; entretanto, este pode ser útil no diagnóstico para descartar coma por outras causas.

denação, o que afeta consideravelmente as habilidades manuais, como o desempenho ao volante. Os benzodiazepínicos intensificam os efeitos depressores de outros fármacos, incluindo o álcool, em um modo mais que somatório. A duração de ação longa e imprevisível de muitos benzodiazepínicos é importante em relação aos efeitos colaterais. Os fármacos com ação longa, como o nitrazepam, já não são usados como hipnóticos, e até os compostos com ação mais curta, como o lorazepam, podem produzir um comprometimento substancial do desempenho no trabalho e ao volante no dia seguinte.

Tolerância e dependência

Ocorre tolerância (*i. e.*, doses progressivas necessárias para produzir o efeito procurado) com todos os benzodiazepínicos, assim como dependência, que é seu principal inconveniente. Eles compartilham estas propriedades com outros sedativos. A tolerância parece representar mudança em relação aos receptores, mas o mecanismo não foi bem compreendido (Wafford, 2005).

Em nível de receptor, o grau de tolerância será governado tanto pelo número de receptores ocupados (*i. e.*, a dose) quanto pela duração da ocupação do receptor (o que pode variar, dependendo do uso terapêutico). Portanto, a tolerância marcada se desenvolve quando os benzodiazepínicos são utilizados de forma contínua para o tratamento de epilepsia, enquanto ocorre menos tolerância para o efeito indutor de sono quando o indivíduo está relativamente livre do fármaco durante o dia. Ainda não está claro até que nível a tolerância se desenvolve para o efeito ansiolítico.

Os benzodiazepínicos produzem dependência, e este é um grande problema. Em indivíduos normais e em pacientes, suspender abruptamente o tratamento com benzodiazepínicos depois de semanas ou meses causa aumento dos sintomas de ansiedade, juntamente com tremores, tonturas, perda de peso e sono perturbado devido ao aprofundamento do sono REM. É recomendado que os benzodiazepínicos sejam retirados gradualmente com a redução da dose. Embora os animais mostrem apenas uma fraca tendência para autoadministração de benzodiazepínicos, a retirada depois de administração crônica causa sintomas físicos, a saber, nervosismo, tremores, perda do apetite e, algumas vezes, convulsões.⁶ A síndrome de abstinência, tanto nos animais como no homem, tem início mais lento do que com os barbitúricos, provavelmente em decorrência da meia-vida plasmática longa da maioria dos benzodiazepínicos. Com o diazepam, os sintomas da retirada podem demorar até 3 semanas para se tornarem aparentes. Os benzodiazepínicos de ação curta causam efeitos mais abruptos de retirada. Com o triazolam, um fármaco de ação muito curta e que já não é usado, o efeito da retirada ocorria em algumas horas, mesmo depois de uma dose única, produzindo insônia no início da manhã e ansiedade durante o dia, quando o fármaco era usado como hipnótico.

Os sintomas de abstinência física e psicológica tornam difícil para os pacientes deixar de tomar benzodiazepínicos, mas o desejo compulsivo (*i. e.*, dependência psicológica intensa que ultrapassa a síndrome de abstinência física), que ocorre com muitos fármacos de abuso (Cap. 48), não é o principal problema.

ANTAGONISTAS DOS BENZODIAZEPÍNICOS E AGONISTAS INVERSOS

Os antagonistas competitivos dos benzodiazepínicos foram descobertos em 1981. O composto mais conhecido é o flumazenil.

Originalmente, relatou-se que este composto não possuía efeitos sobre o comportamento ou sobre convulsões induzidas por fármacos quando dado isoladamente, embora mais tarde se tenha verificado que ele possui certa atividade "ansiogênica" e pró-convulsivante. O flumazenil pode ser usado para reverter o efeito da superdosagem de benzodiazepínicos (normalmente usado somente se a respiração estiver intensamente deprimida) ou para reverter o efeito dos benzodiazepínicos, como o midazolam, usados para procedimentos cirúrgicos menores. O flumazenil atua rapidamente e de maneira eficaz quando dado por injeção, mas sua ação dura apenas cerca de 2 horas, de modo que a sonolência tende a retornar. Costuma ser usado no tratamento de pacientes comatosos com suspeita de uso de superdosagem por benzodiazepínicos. Raramente, podem ocorrer convulsões em pacientes tratados com flumazenil, e isto é mais comum em pacientes que recebem antidepressivos tricíclicos (Cap. 46). Relatos de que o flumazenil melhora o estado mental dos pacientes com hepatopatia grave (encefalopatia hepática) e intoxicação alcoólica não foram confirmados em ensaios controlados, embora os agonistas inversos parciais pareçam ser eficazes em modelos animais para encefalopatia hepática (Ahboucha & Butterworth, 2005).

▼ O termo *agonista inverso* (Cap. 2) aplica-se a fármacos que se ligam a receptores de benzodiazepínicos e exercem o efeito

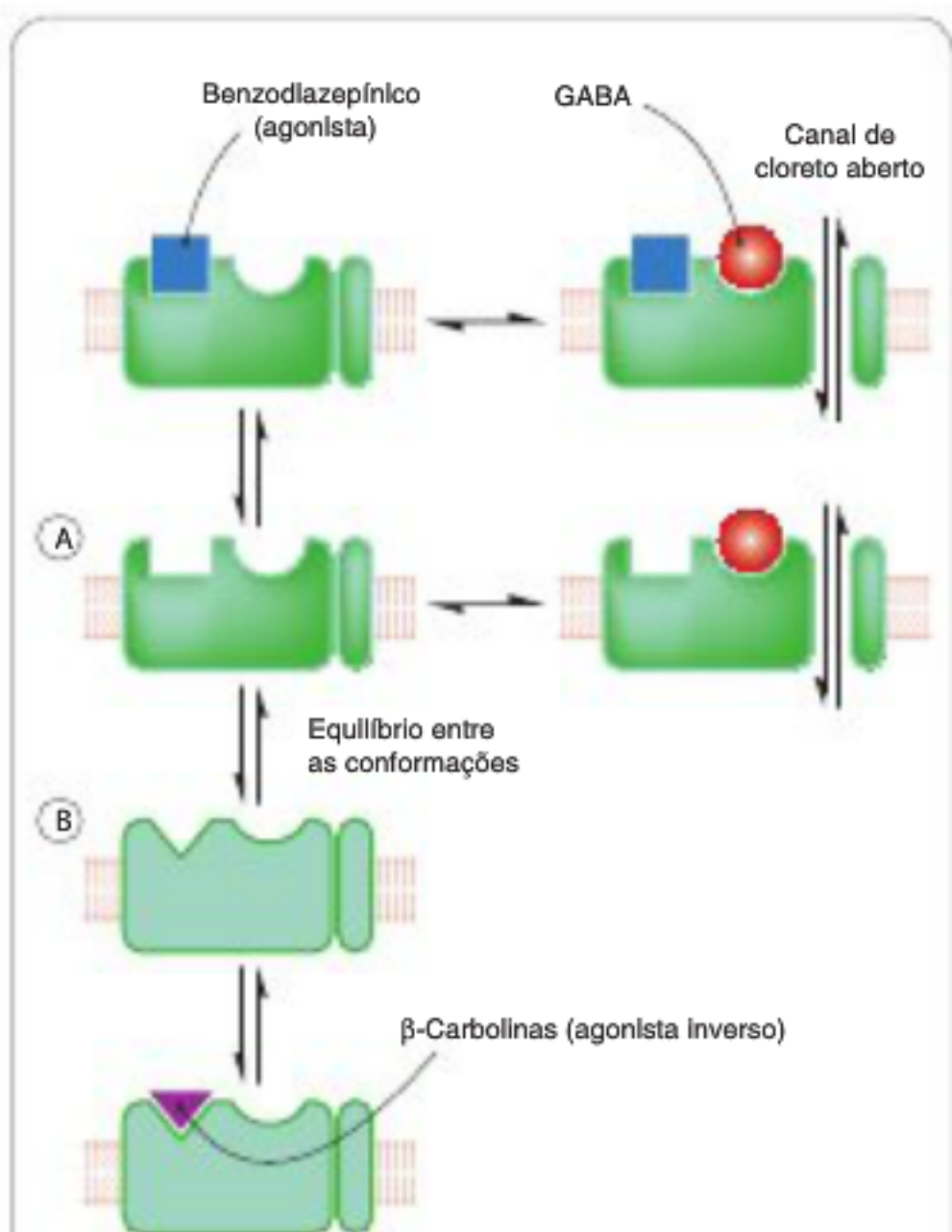


Fig. 43.4 Modelo de interação benzodiazepínico/receptor de GABA. Acredita-se que os agonistas (p. ex., diazepam) e antagonistas (p. ex., flumazenil) dos benzodiazepínicos se liguem a um sítio no receptor GABA que seja distinto do sítio de ligação do GABA. Existe um equilíbrio de conformações entre os estados nos quais o receptor de benzodiazepínicos existe em sua conformação de ligação ao agonista (A) e em sua conformação de ligação ao antagonista (B). No segundo estado, o receptor de GABA tem afinidade muito reduzida pelo GABA; consequentemente, o canal de cloreto continua fechado.

⁶Os sintomas de abstinência podem ser mais graves. Um parente de um dos autores, aconselhado a parar de tomar benzodiazepínicos depois de 20 anos, sofreu alucinações e, um dia, rasgou todas as cortinas, convencido de que elas estavam pegando fogo.

Benzodiazepínicos



- Atuam ligando-se a um sítio regulador específico no receptor GABA_A, assim intensificando o efeito inibitório de GABA. Existem subtipos do receptor GABA_A em diferentes regiões do cérebro e que diferem em seus efeitos funcionais.
- Os benzodiazepínicos ansiolíticos são agonistas neste sítio regulatório. Outros benzodiazepínicos (p. ex., **flumazenil**) são agonistas ou antagonistas inversos fracos e impedem as ações dos benzodiazepínicos ansiolíticos. Outros agonistas inversos (não usados clinicamente) são ansiogênicos.
- Os efeitos ansiolíticos são mediados pelos receptores GABA_A contendo a subunidade α_2 ou α_3 , enquanto a sedação ocorre através daqueles com a subunidade α_1 .
- Os benzodiazepínicos causam:
 - redução da ansiedade e da agressividade
 - sedação, levando a melhora da insônia
 - relaxamento muscular e perda de coordenação motora
 - supressão de convulsões (efeito antiepiléptico)
 - amnésia anterógrada.
- As diferenças de perfil farmacológico dos diferentes benzodiazepínicos são menores; o **clonazepam** parece ter mais ação anticonvulsivante em relação a seus outros efeitos.
- Os benzodiazepínicos são ativos por via oral e diferem principalmente com respeito à sua duração de ação. Os agentes de ação curta (p. ex., **lorazepam** e **temazepam**, meias-vidas de 8-12 h) são metabolizados a compostos inativos e usados principalmente para distúrbios do sono. Alguns agentes de ação longa (p. ex., **diazepam** e **clordiazepóxido**) são convertidos em um metabólito ativo de ação longa (**nordazepam**).
- Alguns são usados por via intravenosa, por exemplo, diazepam no estado de mal epilético; **midazolam** em anestesia.
- O **zolpidem** é um fármaco de ação curta que não é benzodiazepínico, mas atua de forma semelhante e é usado como hipnótico.
- Os benzodiazepínicos são relativamente seguros em superdosagem. Suas principais desvantagens são a interação com o álcool, efeitos de "ressaca" de longa duração, sintomas de abstinência e desenvolvimento de dependência — síndrome de abstinência característica ao interromper o uso.

oposto ao dos benzodiazepínicos convencionais, produzindo sinais de aumento da ansiedade e convulsões. O β CCE, inibidor da ligação ao diazepam (ver anteriormente), e alguns análogos de benzodiazepínicos mostram atividade agonista inversa. É possível (Fig. 43.4) explicar essas complexidades em termos do modelo de dois estados discutido no Capítulo 2, postulando-se que o receptor de benzodiazepínicos exista em duas conformações distintas, das quais somente uma (A) pode se ligar à molécula de GABA e abrir o canal de cloreto. A outra conformação (B) não consegue se ligar ao GABA. Normalmente, não havendo ligante do receptor de benzodiazepínicos presente, há um equilíbrio entre as duas conformações; a sensibilidade ao GABA está presente, porém submáxima. Postula-se que os agonistas de benzodiazepínicos (p. ex., diazepam) se liguem, preferencialmente, à conformação A, mudando assim o equilíbrio em favor de A e intensificando a sensibilidade ao GABA. Os agonistas inversos ligam-se seletivamente a B e têm efeito oposto. Os antagonistas opostos ligam-se igualmente a A e B, e consequentemente, não perturbam o equilíbrio entre as conformações, mas antagonizam o efeito de agonistas e agonistas inversos.

BUSPIRONA

A buspirona é usada para tratar transtornos de ansiedade generalizados. É ineficaz no controle de ataques de pânico ou estados de ansiedade graves.

É um agonista parcial nos receptores 5-HT_{1A} (Cap. 15) e também se liga aos receptores de dopamina, mas é provável que suas ações relacionadas a 5-HT sejam importantes em relação à supressão da ansiedade, porque compostos correlatos (p. ex., **ipsapirona** e **gepirona**), que são altamente específicos para receptores 5-HT_{1A}, mostram atividade ansiolítica semelhante em animais de experimentação (Traber & Glaser, 1987). No entanto, a buspirona leva dias ou semanas para produzir seus efeitos no homem, sugerindo um mecanismo de ação mais complexo do que simplesmente a ativação dos receptores 5-HT_{1A}. Os ISRSs também apresentam um atraso no início da sua ação ansiolítica.

Os receptores 5-HT_{1A} são expressos no soma e nos dendritos dos neurônios contendo 5-HT, onde funcionam como autorreceptores inibitórios, assim como são expressos em outros tipos de neurônios (p. ex., neurônios noradrenérgicos no *locus coeruleus*) onde, juntamente com outros tipos de receptores 5-HT (Cap. 38), medeiam as ações pós-sinápticas de 5-HT. Os receptores 5-HT_{1A} pós-sinápticos são altamente expressos dentro dos circuitos corticolímbicos implicados no comportamento emocional. Uma teoria de como a buspirona e os ISRSs produzem seu efeito ansiolítico tardio é que com o tempo eles induzem a dessensibilização dos autorreceptores 5-HT_{1A} somatodendríticos, o que resulta no aumento da excitação dos neurônios serotoninérgicos e aumento da liberação de 5-HT. Isso pode também explicar por que a ansiedade no início do tratamento pode piorar com a utilização desses fármacos, devido à ativação inicial dos autorreceptores 5-HT_{1A} e à inibição da liberação de 5-HT. A teoria de dessensibilização desse receptor prediz que o rápido bloqueio da ação de 5-HT sobre os autorreceptores 5-HT_{1A} pelos antagonistas de 5-HT_{1A} e o consequente rápido aumento da liberação de 5-HT possam ter ação ansiolítica sem atraso. Fármacos que combinam antagonistas de 5-HT_{1A} e propriedades de ISRSs foram desenvolvidos, porém não se mostraram eficazes em humanos, talvez devido ao bloqueio dos autorreceptores 5-HT_{1A} e dos receptores pós-sinápticos, sendo que esse último efeito impede o efeito benéfico do primeiro. Níveis elevados de 5-HT podem também induzir outras adaptações pós-sinápticas. Os receptores que receberam um interesse em particular são os receptores 5-HT₂, e a infrarregulação (*downregulation*) desses pode ser importante para a ação ansiolítica. Fármacos com atividade antagonista para 5-HT₂ e 5-HT₃ estão atualmente em testes clínicos para o tratamento da ansiedade.

Antidepressivos e agonistas de 5-HT_{1A} como ansiolíticos



- Os efeitos ansiolíticos levam dias ou semanas para desenvolver-se.
- Antidepressivos (ISRSs, INRSs, ADTs e IMAOs; Cap. 46):
 - eficazes no tratamento de transtorno de ansiedade generalizada, fobias, transtorno da ansiedade social e transtorno do estresse pós-traumático
 - pode também reduzir a depressão associada à ansiedade.
- A **buspirona** é um potente agonista nos receptores 5-HT_{1A}:
 - é um tratamento eficaz para transtorno de ansiedade generalizada, mas não para fobias.
 - os efeitos adversos parecem ser menos problemáticos do que os efeitos adversos dos benzodiazepínicos; estes incluem tontura, náusea, cefaleia, mas não sedação ou perda da coordenação.

A buspirona inibe a atividade dos neurônios noradrenérgicos do *locus coeruleus* (Cap. 38) e, portanto, interfere com as reações de excitação. Tem efeitos colaterais bem diferentes daqueles dos benzodiazepínicos. Não causa sedação ou falta de coordenação motora, nem foram relatados efeitos de tolerância ou abstinência. Seus principais efeitos colaterais são náusea, tontura, cefaleia e agitação, que, em geral, parecem ser menos problemáticos que os efeitos colaterais dos benzodiazepínicos. A buspirona não suprime a síndrome da abstinência dos benzodiazepínicos, presumidamente por atuar por um mecanismo diferente. Portanto, ao trocar de um tratamento com benzodiazepínicos para o tratamento com a buspirona, a dose do benzodiazepínico ainda precisa ser gradualmente reduzida (ver anteriormente).

OUTROS ANSIOLÍTICOS EM POTENCIAL

Além dos mecanismos dos receptores GABA e 5-HT discutidos anteriormente, muitos outros transmissores e hormônios têm sido implicados na ansiedade e nos transtornos do pânico, particularmente a norepinefrina, glutamato, fator de liberação

de corticotrofina, colecistocinina (CCK), substância P, neuropeptídeo Y, galanina, orexinas e neurosteroides. Estão em desenvolvimento ansiolíticos que visem estes alvos, mas nenhum até aqui está à disposição para uso clínico (Christmas *et al.*, 2008; Mathew *et al.*, 2009).

Usos clínicos dos hipnóticos (“comprimidos para dormir”)



- A causa da insônia deve ser estabelecida antes de se administrarem hipnóticos. As causas comuns incluem álcool ou outro fármaco mal usado (Cap. 48) e distúrbio físico ou psiquiátrico (especialmente depressão).
- Antidepressivos tricíclicos (Cap. 46) causam sonolência e, portanto, podem ser bem oportunos se tomados à noite por pacientes depressivos com distúrbio do sono.
- O tratamento ideal da insônia crônica costuma ser por mudança de comportamento (p. ex., aumentar exercícios, ficar acordado durante o dia), e não com fármacos.
- Os benzodiazepínicos devem ser usados apenas por curtos períodos (menos de 4 semanas) e para insônia grave. Podem ser úteis por algumas noites quando fatores transitórios, como internação, *jet lag* ou procedimento iminente causam insônia.
- Os fármacos usados para tratar a insônia incluem:
 - benzodiazepínicos (p. ex., **temazepam**, **nitrazepam**) e fármacos relacionados (p. ex., **zolpidem**, **zopiclona**, que também atuam no receptor dos benzodiazepínicos)
 - **hidrato de cloral** e **triclofos**, usados antigamente em crianças, mas quase nunca se justifica a indicação
 - anti-histamínicos sedativos (p. ex., **prometazina**, **difenidramina**), que causam sonolência (Cap. 26) e têm venda livre para insônia ocasional. Podem comprometer o desempenho no dia seguinte àquele em que foram usados.

Usos clínicos dos fármacos como ansiolíticos



- Atualmente, os antidepressivos são os mais utilizados para o tratamento da ansiedade. Seus efeitos demoram para surgir (> 2 semanas). Eficazes contra a maioria das formas de ansiedade.
- Hoje em dia, os benzodiazepínicos são amplamente utilizados para alívio de ansiedade intensa e incapacitante ou nos estágios iniciais do tratamento com antidepressivos antes destes se tornarem eficazes.
- A buspirona (agonista de 5-HT_{1A}) tem padrão diferente de efeitos adversos em relação aos benzodiazepínicos e muito menor potencial para abuso.

REFERÊNCIAS E LEITURA ADICIONAL

- Ahboucha, S., Butterworth, R.F., 2005. Role of endogenous benzodiazepine ligands and their GABA_A-associated receptors in hepatic encephalopathy. *Metab. Brain. Dis.* 20, 425–437.
- Christmas, D., Hood, S., Nutt, D., 2008. Potential novel anxiolytic drugs. *Curr. Pharm. Des.* 14, 3534–3546. (*Explica o mecanismo cerebral que se acredita ser responsável pelas ações dos ansiolíticos*)
- Hoffman, E.J., Mathew, S.J., 2008. Anxiety disorders: a comprehensive review of pharmacotherapies. *Mt. Sinai. J. Med.* 75, 248–262. (*Descreve a utilização clínica de diferentes fármacos eficazes contra diferentes formas de ansiedade*)
- Mathew, S.J., Price, R.B., Charney, D.S., 2009. Recent advances in the neurobiology of anxiety disorders: implications for novel therapeutics. *Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet.* 148C, 89–98. (*Essa revisão tem como foco o potencial para o desenvolvimento de novos tratamentos para ansiedade*)
- Ramos, A., 2008. Animal models of anxiety: do I need multiple tests? *Trends. Pharmacol. Sci.* 29, 493–498. (*Descreve a necessidade de modelos animais para a avaliação de fármacos ansiolíticos*)
- Reynolds, D.S., 2008. The value of genetic and pharmacological approaches to understanding the complexities of GABA_A receptor subtype functions: the anxiolytic effects of benzodiazepines. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 90, 37–42. (*Descreve um trabalho recente com camundongos transgênicos expressando receptores GABA_A mutantes, sugerindo que as ações ansiolíticas e sedativas dos benzodiazepínicos podem ser separáveis*)
- Traber, J., Glaser, T., 1987. 5-HT_{1A} receptor-related anxiolytics. *Trends. Pharmacol. Sci.* 8, 432–437.
- Veenman, L., Gavish, M., 2006. The peripheral-type benzodiazepine receptor and the cardiovascular system. Implications for drug development. *Pharmacol. Ther.* 110, 503–524. (*Atualização útil sobre os receptores benzodiazepínicos periféricos na mitocôndria*)
- Wafford, K.A., 2005. GABA_A receptor subtypes: any clues to the mechanism of benzodiazepine dependence? *Curr. Opin. Pharmacol.* 5, 47–52.
- Whiting, P., 2003. GABA_A receptor subtypes in the brain: a paradigm for CNS drug discovery? *Drug. Discov. Today* 8, 445–450. (*Resumo útil de numerosos dados sobre os subtipos de receptor GABA_A em relação à farmacologia dos benzodiazepínicos e anestésicos*)

Fármacos antiepilépticos

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Neste capítulo, descrevemos a natureza da epilepsia, os mecanismos neurobiológicos subjacentes a ela e os modelos animais que podem ser usados para estudá-la. Prosseguiremos, então, descrevendo as várias classes de fármacos usados para tratá-la, os mecanismos pelos quais eles funcionam e suas características farmacológicas. Mais informações sobre os tópicos cobertos podem ser obtidas de livros-textos especializados (p. ex., Engel & Pedley, 2007; Browne & Holmes, 2008; Hart & Sander, 2008).

Os relaxantes musculares de ação central são discutidos brevemente no final do capítulo.

INTRODUÇÃO

A epilepsia é uma alteração muito comum, caracterizada por convulsões, que assumem várias formas e decorrem de despolarizações neuronais episódicas; o tipo de convulsão depende da parte do cérebro afetada. A epilepsia afeta 0,5%-1% da população. Muitas vezes, não há causa reconhecível, embora ela possa desenvolver-se depois de lesão cerebral, como trauma, acidente vascular cerebral (AVC), infecção ou crescimento tumoral, ou ainda de outros tipos de doença neurológica, incluindo várias síndromes neurológicas hereditárias. A epilepsia é tratada principalmente com fármacos, embora possa ser usada cirurgia para casos graves especiais. Os antiepilépticos atuais são eficazes para controlar as crises em cerca de 70% dos casos, mas seu uso costuma ser limitado pelos seus efeitos adversos. Além de seu uso em pacientes com epilepsia, os antiepilépticos são usados para tratar ou impedir convulsões causadas por outras doenças cerebrais, como, por exemplo, trauma (inclusive após neurocirurgia), infecção (como adjunto de terapia antimicrobiana), tumores cerebrais e AVC. Por esta razão, algumas vezes são denominados anticonvulsivantes, e não antiepilépticos. Cada vez mais fármacos antiepilépticos vêm sendo descobertos como sendo benéficos em alterações não convulsivas, como a dor neuropática (Cap. 41) e a depressão bipolar (Cap. 46). Muitos novos antiepilépticos foram desenvolvidos nos últimos 20 anos ou mais, na tentativa de melhorar sua eficácia e perfil de efeitos adversos. Os avanços têm sido constantes, não espetaculares, e, assim, a epilepsia continua a ser um problema difícil, embora controlar despolarizações neuronais reverberantes pareça ser situação muito mais simples que controlar aqueles aspectos da função cerebral que determinam as emoções, o humor e a função cognitiva.

NATUREZA DA EPILEPSIA

O termo "epilepsia" é utilizado para definir um grupo de alterações neurológicas nos quais ocorrem convulsões periódicas. Para informações sobre as causas responsáveis pela epilepsia e os fatores que precipitam os episódios convulsivos, ver Browne & Holmes (2008) e Hart & Sander (2008).

Como explicado anteriormente, nem todas as crises envolvem convulsões. Estas estão associadas à despolarização episódica de alta frequência de impulsos por um grupo de neurônios (algumas vezes referido como foco) no cérebro. O que se inicia como despolarização local anômala pode propagar-se para outras áreas do cérebro. O local da despolarização primária e o grau de sua propagação determinam os sintomas que virão a ocorrer, os quais variam de um breve lapso de atenção a uma convulsão completa, com duração de alguns minutos, bem como sensações ou comportamentos estranhos. Os sintomas especiais produzidos dependem da função da região afetada no cérebro. Desse modo, o envolvimento do córtex motor causa convulsões; o envolvimento do hipotálamo causa despolarização autônoma periférica, e o envolvimento da formação reticular na parte alta do tronco encefálico leva à perda de consciência.

Atividade elétrica anômala durante e após uma convulsão pode ser detectada pelo registro eletroencefalográfico (EEG) a partir de eletrodos distribuídos sobre a superfície do couro cabeludo. Podem ser reconhecidos vários tipos de crises, com base na natureza e distribuição da despolarização anômala (Fig. 44.1). As técnicas modernas de mapeamento cerebral, como a ressonância magnética e tomografia por emissão de pósitrons, são utilizadas atualmente na rotina para o diagnóstico da epilepsia (Fig. 44.2), com a intenção de identificar estruturas anômalas (p. ex., lesões, tumores), que podem causar certos tipos de epilepsias (Deblaere & Achten, 2008).

TIPOS DE EPILEPSIA

A classificação clínica da epilepsia é feita com base nas características da crise convulsiva, em vez de se somente utilizar a causa da patologia. Existem duas categorias principais, a saber, crises *parciais* e *generalizadas*, embora haja certa sobreposição e muitas variedades de cada. Cada forma é classificada como *simples* (se não há perda da consciência) ou *complexa* (quando ocorre perda da consciência).

CRISES PARCIAIS

As convulsões parciais são aquelas em que a despolarização inicia-se localmente e costuma assim permanecer. Os sintomas dependem da região ou regiões cerebrais envolvidas e incluem contrações musculares involuntárias, experiências sensitivas anômalas ou despolarização autonômica, ou efeitos sobre o humor e o comportamento, muitas vezes denominados *epilepsia psicomotora*. A despolarização detectada pelo EEG deste tipo de epilepsia usualmente está confinada a um hemisfério (Fig. 44.1D). As crises parciais podem ser atribuídas a lesões cerebrais focais, e sua incidência aumenta com a idade. Nas crises parciais complexas, a perda de consciência pode ocorrer desde o início, ou um pouco mais tarde, quando a despolarização tiver se espalhado de seu local de origem para as regiões da formação reticular do tronco encefálico. Em alguns indivíduos, a convulsão parcial pode, durante a crise, transformar-se em convulsão generalizada (ver adiante) — referida como crise parcial com generalização secundária — quando a atividade neuronal anômala se espalha por todo o cérebro.

Fig. 44.1 Registros eletroencefalográficos (EEG) na epilepsia. [A] EEG normal registrado de pontos frontais (F), temporais (T) e occipitais (O) em ambos os lados, conforme mostrado nos diagramas em detalhe. O ritmo α (10/s) pode ser visto na região occipital. [B] Partes de EEG registrado durante uma crise tônico-clônica generalizada (grande mal): 1, registro normal; 2, início da fase tônica; 3, fase clônica; 4, coma pós-convulsivo. [C] Crise de ausência generalizada (pequeno mal), mostrando episódio breve e súbito de despolarização de "pico e onda" a 3/s. [D] Crise parcial com despolarizações anormais síncronas nas regiões frontal e temporal esquerdas. (De Eliasson S G et al. 1978 Neurological pathophysiology, 2nd ed. Oxford University Press, New York.)

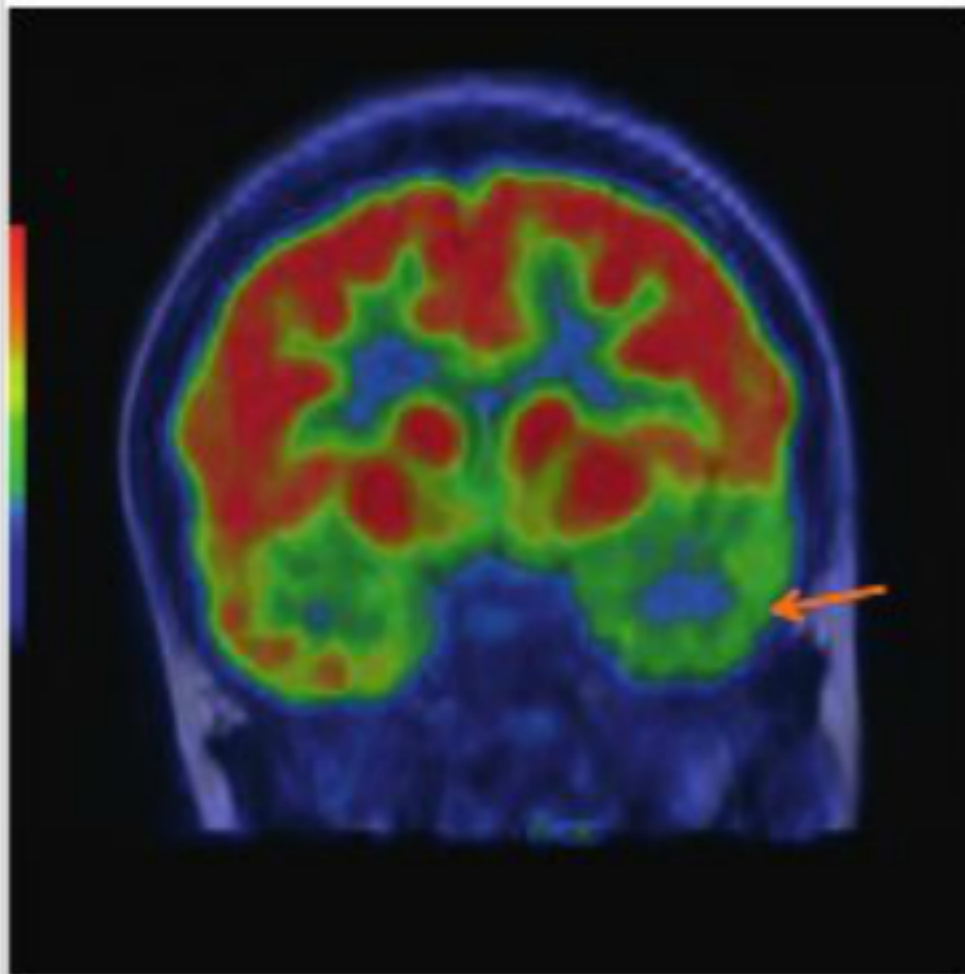
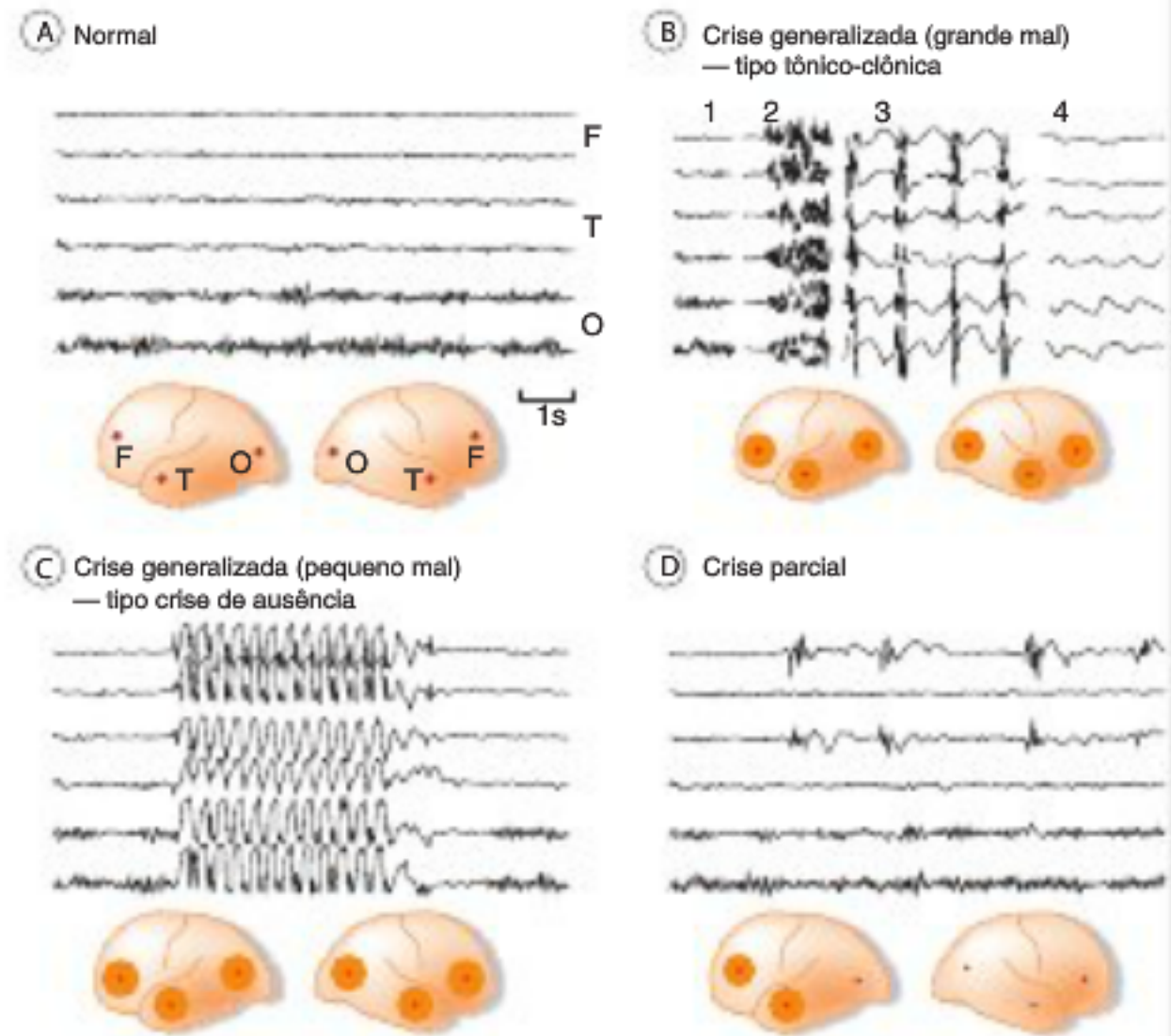


Fig. 44.2 Imagem da tomografia de emissão de pósitrons (PET) usando [18 F]-fluoro-2-deoxiglicose (FDG) do cérebro de um paciente do sexo feminino que sofre de epilepsia do lobo temporal. A área interictal do hipometabolismo no lobo temporal esquerdo (indicado pela seta) é sugestiva do local do foco epilético. (Imagem gentilmente cedida pelo Prof. John Duncan e Prof. Peter Ell, UCL Institute of Neurology, London.)

Um foco epilético no córtex motor resulta em convulsões, algumas vezes chamadas de *epilepsia jacksoniana*,¹ que consistem em abalos repetitivos de um determinado grupo muscular, iniciando-se em um lado do corpo, muitas vezes no polegar, hálux ou ângulo da boca, e propagando-se para envolver grande parte do corpo por cerca de 2 minutos antes de encerrar-se. O paciente perde o controle voluntário das partes do corpo atingidas, mas não perde necessariamente a consciência. Na *epilepsia psicomotora*, que frequentemente se associa a um foco no lobo temporal, a convulsão pode consistir em movimentos voluntários estereotipados, como movimentos de esfregar ou alisar, ou mesmo comportamentos muito mais complexos, como vestir-se, caminhar ou pentear os cabelos. A convulsão, geralmente, dura poucos minutos, depois da qual o paciente se recupera sem lembrar-se do evento. O comportamento durante a convulsão pode ser bizarro e acompanhado por forte resposta emocional.

CRISES GENERALIZADAS

As crises generalizadas envolvem o cérebro inteiro, inclusive o sistema reticular, produzindo atividade elétrica anômala em ambos os hemisférios. A perda de consciência imediata é característica das convulsões generalizadas. Existem muitos tipos de crise generalizada — duas categorias importantes são as *tônico-clônicas* (antigamente denominadas "grande mal", Fig. 44.1B) e as *crises de ausência* ("pequeno mal", Fig. 44.1C); outras incluem convulsões mioclônicas, tônicas, atônicas e clônicas.

A *convulsão tônico-clônica* consiste em forte contração inicial da musculatura como um todo, causando espasmo extensor rígido e até grito involuntário. A respiração cessa e costumam ocorrer defecação, micção e salivação. Esta fase tônica dura cerca de 1 minuto, durante o qual a face se

¹De Hughlings Jackson, destacado neurologista de Yorkshire no século IX e que publicou seu trabalho notável em *Annals of the West Riding Lunatic Asylum*.

apresenta congesta e pode tornar-se cianótica (importante distinção clínica da síncope, alteração principal da qual as crises epiléticas precisam ser distinguidas, em que a face fica pálida acinzentada), e é seguida por uma série de violentos abalos sincronizados, que, gradualmente, em 2-4 minutos, vão desaparecendo. O paciente fica inconsciente por alguns minutos mais e depois, lentamente, recupera-se, sentindo-se mal e confuso. Podem ocorrer traumatismos durante o episódio convulsivo. O EEG mostra atividade contínua generalizada de alta frequência na fase tônica e despolarização intermitente na fase clônica (Fig. 44-1B).

As crises de ausência ocorrem em crianças; são muito menos dramáticas, mas podem ocorrer mais frequentemente (muitas crises a cada dia) que as convulsões tônico-clônicas. O paciente subitamente cessa o que quer que esteja fazendo, algumas vezes parando de falar no meio da sentença, e olha fixamente o vazio por alguns segundos, com pouca ou nenhuma alteração motora. Os pacientes não ficam cientes do que os cerca e recuperam-se rapidamente, sem efeitos posteriores. O padrão do EEG mostra despolarização rítmica característica durante o período da crise (Fig. 44.1C). A ritmicidade parece ser causada por retroalimentação (*feedback*) oscilatória entre o córtex e o tálamo, sendo as propriedades especiais dos neurônios talâmicos dependentes dos canais de cálcio tipo T que eles expressam (Shin, 2006). O padrão difere daquele das crises parciais, em que a despolarização assíncrona de alta frequência propaga-se de um foco local. Assim (ver adiante), os fármacos usados especificamente para tratar crises de ausência atuam principalmente por bloqueio dos canais de cálcio tipo T, enquanto os fármacos eficazes contra outros tipos de epilepsia atuam, principalmente, por bloqueio dos canais de sódio ou potencialização da inibição mediada pelo GABA.

Tipo particularmente grave de epilepsia, a *síndrome de Lennox-Gastaut*, ocorre em crianças e associa-se a retardo mental progressivo, possivelmente reflexo de neurodegeneração excitotóxica (Cap. 39).

Cerca de um terço dos casos de epilepsia é familiar e envolve mutações genéticas. Enquanto algumas ocorrem devido a uma única mutação, a maioria resulta de mutações poligenéticas (Weber & Lerche, 2008). A maioria dos genes associados com epilepsias familiares codifica canais iônicos neuronais estreitamente envolvidos no controle da geração de potenciais de ação (Cap. 4), como os canais de sódio e potássio controlados por voltagem, receptores GABA_A e receptores nicotínicos da acetilcolina. Alguns outros genes codificam proteínas que interagem com os canais iônicos.

O estado de mal epilético refere-se a crises contínuas ininterruptas, exigindo tratamento clínico de emergência.

MECANISMOS NEURAIS E MODELOS ANIMAIS DE EPILEPSIA

▼ A anormalidade neuronal subjacente na epilepsia é mal compreendida. Em geral, a excitação naturalmente tenderá a propagar-se por toda a rede de neurônios interconectados, mas é normalmente impedida de fazê-lo por mecanismos inibitórios. Deste modo, pode originar-se a *epileptogênese* se a transmissão excitatória for facilitada ou se a transmissão inibitória for reduzida (exemplificada pelo antagonista do receptor GABA_A causando convulsões; Cap. 37). Sob certos aspectos, a epileptogênese assemelha-se à potencialização de longo prazo (Cap. 37), e podem estar envolvidos tipos semelhantes de plasticidade sináptica dependente do uso (Kulmann *et al.*, 2000). Como os estudos detalhados são difíceis de serem executados em pacientes epiléticos, foram investigados muitos modelos animais de epilepsia (Sarkisian, 2001). Eles incluem várias linhagens genéticas que mostram características como as da epilepsia (p. ex., camundongos que convulsionam por pouco tempo em resposta a certos sons, babuínos que mostram crises fotoinduzidas e cães beagles com anormalidade hereditária que se assemelha estreitamente à epilepsia humana). Recentemente, foram relatadas várias linhagens transgênicas de camundongos que mostram

crises espontâneas. Elas incluem mutações nocaute de vários canais iônicos, receptores e outras proteínas sinápticas. A lesão cortical local (p. ex., por aplicação de pasta ou cristais de óxido de alumínio ou de um sal de cobalto) resulta em epilepsia focal. A aplicação local de cristais de penicilina tem efeito semelhante, provavelmente por interferir na transmissão sináptica inibitória. Os convulsivantes, como o **pentilenotetrazol** (PTZ), costumam ser usados particularmente em testes de fármacos antiepiléticos, e as crises causadas por estimulação elétrica do cérebro total são usadas com a mesma finalidade. Verifica-se empiricamente que os fármacos que inibem as convulsões induzidas pelo PTZ e elevam o limiar para proteção das crises eletricamente induzidas, em geral, são eficazes contra crises de ausência, enquanto aqueles que reduzem a duração e a propagação de convulsões eletricamente induzidas são eficazes em tipos focais de epilepsia, como as crises tônico-clônicas.

O *modelo de Kindling* pode aproximar-se mais da afecção humana que os modelos que provocam convulsões diretamente. Estimulação elétrica com baixa intensidade em certas regiões do sistema límbico, tais como a amígdala, com eletrodos implantados, habitualmente não produz resposta convulsiva. Se um breve período de estimulação for repetido por vários dias, contudo, a resposta gradualmente aumentará até que níveis muito baixos de estimulação provoquem a crise completa, e, finalmente, as crises começarão a ocorrer espontaneamente. Uma vez desencadeado, o estado excitado persistirá indefinidamente. Esta mudança é impedida pelos antagonistas do receptor NMDA e pode envolver processos semelhantes aos que causam potencialização da transmissão sináptica no hipocampo por longo tempo (Cap. 37). Nas epilepsias focais humanas, a remoção cirúrgica de uma região de córtex danificada pode falhar em curar a afecção, como se a despolarização anômala da região de lesão primária tivesse, de algum modo, produzido hiperexcitabilidade secundária em outra parte do cérebro. Além disso, o tratamento profilático usando antiepiléticos por 2 anos, após traumatismo craniano grave, reduz a incidência subsequente de epilepsia pós-traumática, o que sugere que um fenômeno semelhante ao da excitação pode estar subjacente a esta forma de epilepsia.

O *modelo do cainato* engloba injeção única do agonista do receptor de glutamato, ácido caínico, no núcleo amigdalóide de rato. Depois de intensa estimulação transitória, começam a ocorrer crises espontâneas 2-4 semanas mais tarde e, como no modelo anterior, continuam indefinidamente. Acredita-se que a lesão excitotóxica dos neurônios inibitórios seja a responsável, associada à remodelação estrutural de conexões sinápticas excitatórias, alterações que também podem ser um fator nas epilepsias humanas.

Os neurônios dos quais a despolarização epilética se origina exibem tipo incomum de comportamento elétrico, denominado desvio despolarizante paroxístico (DDP), durante o qual o potencial de membrana subitamente diminui cerca de 30 mV e continua despolarizado por até alguns segundos, antes de retornar ao normal. Uma salva de potenciais de ação costuma acompanhar esta despolarização (Fig. 44.3). Este evento, provavelmente, resulta de ação anormalmente exagerada e prolongada de um transmissor excitatório. A ativação de receptores NMDA (Cap. 37) produz respostas despolarizantes “em forma de platô” muito semelhantes ao DDP, bem como a iniciação da atividade convulsivante. Esta resposta de membrana ocorre em razão da ação de bloqueio dependente de voltagem do Mg²⁺ sobre os canais operados pelos receptores NMDA (Cap. 37). O glutamato precisa indubitavelmente participar da despolarização epilética, mas os esforços para desenvolver antagonistas do glutamato como antiepiléticos obtiveram pouco sucesso. Sabe-se que a atividade convulsiva repetida pode levar à degeneração neuronal, possivelmente pela excitotoxicidade (Cap. 39).

Estudos sobre epilepsia experimental nos modelos da excitação ou do cainato têm revelado déficit em vários marcadores bioquímicos de transmissão inibitória mediada pelo GABA (Jarrott, 1999). Estudos com o homem têm mostrado alterações menos consistentes, embora estudos com amostras de cérebro removidas em cirurgias sugiram que o foco epilético pode conter mais glutamato que o normal; o conteúdo de GABA não é afetado. A liberação de glutamato estimulada pelo potássio também aumenta nos focos epiléticos, em comparação com o tecido normal.

Natureza da epilepsia



- A epilepsia afeta cerca de 0,5% da população.
- O evento característico é a crise em si que pode associar-se a convulsões, mas muitas vezes assume outras formas.
- A crise é causada por uma despolarização assíncrona com alta frequência de um grupo de neurônios, iniciando-se localmente e propagando-se em extensão variável, afetando outras partes do cérebro. Nas crises de ausência, a despolarização é regular e oscilatória.
- As crises parciais afetam regiões cerebrais localizadas, e a crise generalizada pode envolver principalmente fenômenos motores, sensitivos ou comportamentais. Ocorre perda da consciência quando a formação reticular está envolvida.
- As crises generalizadas afetam o cérebro inteiro. As duas formas comuns de epilepsia são a crise tônico-clônica e a de ausência. O estado de mal epilético é uma afecção que coloca a vida em risco e na qual a atividade epilética é ininterrupta.
- As crises parciais podem secundariamente tornar-se generalizadas se a localização da atividade neuronal anormal se espalhar por todo o cérebro.
- Foram elaborados muitos modelos com animais, incluindo crises generalizadas induzidas elétrica e quimicamente, produção de lesão química local e excitação extensa. Eles oferecem boa previsão dos efeitos dos antiepilepticos no homem.
- A base neuroquímica da despolarização anômala não está bem compreendida. Pode associar-se a aumento da transmissão de aminoácidos excitatórios, comprometimento da transmissão inibitória ou propriedades elétricas anômalas das células afetadas. Foram identificados vários genes de suscetibilidade, principalmente codificando os canais iônicos neuronais.
- A despolarização epilética repetida pode causar morte neuronal (excitotoxicidade).
- A terapia medicamentosa atual é eficaz em 70%-80% dos pacientes.

As *neurotrofinas*, particularmente o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF, do inglês, *brain-derived neurotrophic factor*), podem desempenhar algum papel na epileptogênese. O BDNF, que atua sobre a tirosina quinase dos receptores de membrana (TrkB; Cap. 3), potencializa a excitabilidade de membrana e também estimula a formação de sinapses. A destruição do receptor da neurotrofina, TrkB, em camundongos, previne as crises a partir do desenvolvimento no modelo de Kindling. A produção e liberação de BDNF aumentaram no modelo de excitação, e também há evidências de envolvimento na epilepsia humana. Os bloqueadores específicos representam possível estratégia futura para tratar a epilepsia, mas ainda precisam ser identificados.

ANTIEPILEPTICOS

Os fármacos antiepilepticos (às vezes conhecidos como *anti-convulsivantes*) são usados para tratar a epilepsia, bem como alterações convulsivas não epileptiformes.

Com a otimização da terapia com fármacos, a epilepsia é completamente controlada em aproximadamente 75% dos pacientes, porém cerca de 10% (50.000 na Inglaterra) continuam a ter crises com intervalos de 1 mês ou menos, o que interrompe gravemente sua vida e trabalho. Portanto, há necessidade de melhorar a eficácia terapêutica.

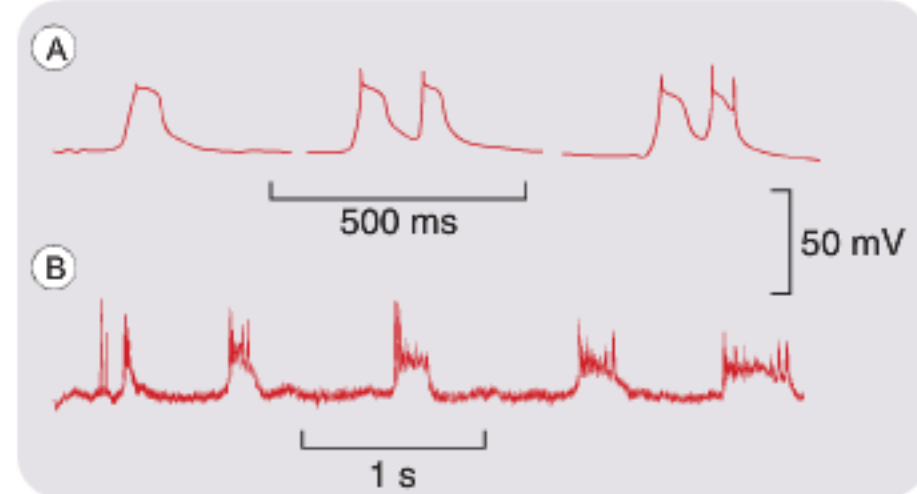


Fig. 44.3 “Desvio despolarizante paroxístico” (DDP) comparado à ativação experimental dos receptores de glutamato do tipo NMDA. [A] DDP registrado com microeletrodo intracelular de neurônios corticais de gatos anestesiados. A atividade convulsivante foi induzida por aplicação tópica de penicilina. [B] Registro intracelular do núcleo caudado de gato anestesiado. O análogo do glutamato NMDA foi aplicado por iontoforese através de uma micropipeta próxima. Observe as ondas periódicas de despolarização associadas a uma salva de potenciais de ação, o que se assemelha muito ao DDP. (De: (A) Matsumoto H, Marsan CA 1964 Exp Neurol 9: 286; (B) Herrling P L et al. 1983 J Physiol 339:207.)

Os pacientes com epilepsia geralmente precisam usar medicamentos continuamente por muitos anos e, portanto, é particularmente importante que evitemos os efeitos adversos. Contudo, alguns fármacos com efeitos adversos consideráveis ainda são amplamente usados, embora não sejam fármacos de escolha para pacientes recém-diagnosticados.² Há claramente a necessidade de fármacos mais específicos e eficazes, e vários fármacos novos foram recém-introduzidos para uso clínico ou encontram-se no estágio final dos testes clínicos. Os antiepilepticos estabelecidos há muito tempo (Tabela 44.1) incluem **fenitoína**, **carbamazepina**, **valproato**, **etossuximida** e **fenobarbital**, juntamente com vários benzodiazepínicos, como **diazepam**, **clonazepam** e **clobazam**. Fármacos mais modernos incluem **vigabatrina**, **gabapentina**, **pregabalina**, **lamotrigina**, **felbamato**, **tiagabina**, **topiramato**, **levetiracetam**, **oxcarbazepina**, **zonisamida** e **rufinamida**. Esses novos fármacos, no último estágio de desenvolvimento, que apresentam novos mecanismos de ação, são brevemente descritos ao final desta seção. O número de novos fármacos antiepilepticos reflete os esforços que estão sendo empregados para melhorar em muito as propriedades dos primeiros fármacos. De modo global, os fármacos mais recentes apresentam menor probabilidade de apresentar interações farmacocinéticas com outros fármacos (Cap. 56) e apresentam menos efeitos adversos. O uso apropriado dos fármacos desse amplo cardápio disponível depende de muitos fatores (para atualizações sobre a parte clínica, ver Macleod & Appleton, 2007; Azar & Abou-Khalil, 2008).

MECANISMO DE AÇÃO

Os fármacos antiepilepticos têm como objetivo inibir a despolarização neuronal anômala, em vez de corrigir a causa

²O brometo foi o primeiro agente antiepileptico. Sua propensão a induzir a sedação e outros efeitos adversos resultou na sua retirada da medicina humana, embora ainda seja aprovado para uso em humanos em alguns países (p. ex., Alemanha) e pode ter usos na epilepsia na infância. Ainda é bastante utilizado na prática veterinária para o tratamento da epilepsia em cachorros e gatos.

Tabela 44.1 Propriedades dos principais antiepiléticos

Fármaco	Local de ação				Usos principais	Principal(ais) efeito(s) adverso(s)	Farmacocinética
	Canal de sódio	Receptor GABA _A	Canal de cálcio	Outro			
Carbamazepina ^a	++				Todos os tipos, exceto crises de ausência Especialmente epilepsia do lobo temporal Também usada em neuralgia do trigêmeo Antiepilético mais amplamente usado	Sedação, ataxia, visão embaçada, retenção hídrica, reações de hipersensibilidade, leucopenia, insuficiência hepática (raras)	Meia-vida de 12-18 h (mais longa inicialmente) Forte indução de enzimas microssômicas, portanto risco de interações medicamentosas
Fenitoína	++				Todos os tipos, exceto crises de ausência	Ataxia, vertigem, hipertrofia gengival, hirsutismo, anemia megaloblástica, malformação fetal, reações de hipersensibilidade	Meia-vida de ~24 h Cinética de saturação, portanto, níveis plasmáticos imprevisíveis Costuma ser necessária a monitoração plasmática
Valproato ^b	+	?+	+	Inibição da GABA transaminase	Maioria dos tipos, inclusive crises de ausência	Em geral, menos que com outros fármacos Náusea, perda de cabelos, ganho de peso, malformações fetais	Meia-vida de 12-15 h
Etossuximida ^c			++		Crises de ausência Pode exacerbar crises tônico-clônicas	Náusea, anorexia, alterações do humor, cefaleia	Meia-vida plasmática longa (~60 h)
Fenobarbital ^d	?+	+			Todos os tipos, exceto crises de ausência	Sedação, depressão	Meia-vida plasmática longa (> 60 h) Forte indução de enzimas hepáticas, portanto, risco de interações medicamentosas (p. ex., com fenitoína)
Benzodiazepínicos (p. ex., clonazepam, clobazam, lorazepam, diazepam)		++			Todos os tipos Lorazepam é usado intravenosamente para controlar estado de mal epilético	Sedação Síndrome de abstinência (Cap. 43)	Capítulo 43
Vigabatrina				Inibição da GABA transaminase	Todos os tipos Parece ser eficaz em pacientes resistentes a outros fármacos	Sedação, alterações comportamentais e do humor (ocasionalmente psicose) Falhas no campo visual	Meia-vida plasmática curta, mas inibição enzimática prolongada
Lamotrigina	++		?+	Inibe liberação de glutamato	Todos os tipos	Tontura, sedação, erupções cutâneas	Meia-vida plasmática de 24-36 h
Gabapentina, pregabalina			+		Crises parciais	Poucos efeitos adversos, principalmente sedação	Meia-vida plasmática de 6-9 h

do fenômeno. Três mecanismos de ação principais parecem ser importantes (Rogawski & Löscher, 2004a):

1. Potencialização da ação do GABA
2. Inibição da função dos canais de sódio
3. Inibição da função dos canais de cálcio.

Os fármacos antiepiléticos podem exercer mais de uma ação benéfica, os principais exemplos sendo o **valproato** e o **topiramato** (Tabela 44.1). A importância relativa e a de cada uma dessas ações para o efeito terapêutico ainda são incertas.

Tabela 44.1 (cont.) Propriedades dos principais antiepiléticos

Fármaco	Local de ação				Usos principais	Principal(ais) efeito(s) adverso(s)	Farmacocinética
	Canal de sódio	Receptor GABA _A	Canal de cálcio	Outro			
Felbamato	?+	?+		Bloqueio do receptor NMDA?	Usado geralmente para casos graves (síndrome de Lennox-Gastaut) em razão do risco de reação adversa	Poucos efeitos adversos agudos, mas pode causar anemia aplástica e lesão hepática (rara, mas grave)	Meia-vida plasmática ~20 h Eliminado em forma inalterada
Tiagabina				Inibe captação de GABA	Crises parciais	Sedação Tontura Sensação de leveza	Meia-vida plasmática ~7 h Metabolismo hepático
Topiramato	?+	?+	?+	Mecanismo desconhecido	Como a fenitoína	Sedação Menos interações farmacocinéticas que a fenitoína Malformação fetal	Meia-vida plasmática ~20 h Eliminado em forma inalterada
Levetiracetam				Liga-se à proteína SV2A	Crises parciais e tônico-clônicas generalizadas	Sedação (discreta)	Meia-vida plasmática ~7 h Eliminado em forma inalterada
Zonisamida	+	?+	+		Crises parciais	Sedação (discreta) Supressão do apetite, e perda de peso	Meia-vida plasmática ~70 h
Rufinamida	+			Inibe recaptura de GABA ?+	Crises parciais	Cefaleia, tontura, fadiga	Meia-vida plasmática 6-10h

^aOxcarbazepina, recém-introduzida, é semelhante; alega-se que tem menos efeitos adversos.

^bValproato é eficaz tanto contra crises parciais quanto generalizadas, incluindo crises de ausência.

^cTrimetadiona é semelhante à etossuximida, pois atua seletivamente em crises de ausência, mas apresenta maior toxicidade (especialmente o risco de reações de hipersensibilidade intensas e teratogenicidade).

^dPrimidona é farmacologicamente semelhante ao fenobarbital e é convertida em fenobarbital no organismo. Não tem vantagens claras e é mais passível de produzir reações de hipersensibilidade e, portanto, é usada raramente nos dias de hoje.

Como com os fármacos usados para tratar arritmias cardíacas (Cap. 21), o intuito é impedir a despolarização paroxística sem afetar a transmissão normal. Está claro que propriedades como dependência do uso e dependência da voltagem dos bloqueadores de canais (Cap. 4) são importantes para obter essa seletividade, mas nossos conhecimentos continuam fragmentários.

Potencialização da ação do GABA

Vários antiepiléticos (p. ex., **fenobarbital** e **benzodiazepínicos**) potencializam a ativação dos receptores GABA_A, assim facilitando a abertura dos canais de cloreto mediados pelo GABA (Caps. 3 e 43).³ A **vigabatrina** atua inibindo irreversivelmente a enzima GABA transaminase, localizada dentro dos astrócitos, que é responsável pela inativação do GABA (Cap. 37), e a **tiagabina** inibe a captação de GABA pelos neurônios e células da glia, produzindo aumento da

concentração extracelular de GABA e, portanto, potencializando sua ação; ambas, portanto, potencializam a ação do GABA como transmissor inibitório. A **gabapentina** foi elaborada como agonista de penetração cerebral nos receptores GABA_A, mas ironicamente demonstrou ser antiepilético eficaz, não por afetar os receptores do GABA ou o transportador, mas pela atuação nos canais de cálcio controlados (ver adiante).

Inibição da função dos canais de sódio

Muitos antiepiléticos (Tabela 44.1) afetam a excitabilidade da membrana por ação sobre os canais de sódio dependentes de voltagem (Caps. 4 e 42), que possuem a corrente de entrada necessária para a geração de um potencial de ação. Sua ação bloqueadora mostra a propriedade de dependência do uso; em outras palavras, bloqueiam, preferencialmente, a excitação das células que estão disparando repetitivamente, e quanto mais alta a frequência dos disparos, maior o bloqueio produzido. Esta característica, relevante para a capacidade dos fármacos de bloquearem a despolarização de alta frequência que ocorre na crise epiléptica, sem interferir indevidamente nos disparos de baixa frequência dos neurônios no estado normal, origina-se da capacidade dos fármacos bloqueadores de discriminarem canais de

³Crises de ausência, paradoxalmente, costumam ser exacerbadas por fármacos que potencializam a atividade do GABA (Manning *et al.*, 2003) e são tratadas melhor por fármacos que atuem por diferentes mecanismos, como a inibição do canal de cálcio tipo T.

sódio em seus estados de repouso, aberto e inativado (Caps. 4 e 42). A despolarização de um neurônio (como ocorre no DDP descrito anteriormente) aumenta a proporção de canais de sódio no estado inativado. Os antiepilépticos ligam-se preferencialmente aos canais neste estado, impedindo-os de retornar ao estado de repouso e, desse modo, reduzindo o número de canais funcionais disponíveis para gerar potenciais de ação.

Inibição dos canais de cálcio

Todos os fármacos que são eficazes nas crises de ausência (**etossuximida**, **valproato**, **clonazepam**) parecem compartilhar a capacidade de bloquear os canais de cálcio ativados por baixa voltagem do tipo T. A atividade do canal do tipo T é importante para a determinação da despolarização rítmica dos neurônios do tálamo associados às crises de ausência (Khosravani *et al.*, 2004).

A **gabapentina**, embora desenhada como um simples análogo de GABA, que seria suficientemente lipossolúvel para penetrar a barreira hematoencefálica, deve seu efeito antiepiléptico principalmente à ação sobre os canais de cálcio do tipo P/Q. Ao ligar-se a uma subunidade em particular do canal ($\alpha 2\delta 1$), reduz o tráfego para a membrana plasmática dos canais de cálcio que contém essa subunidade, reduzindo, dessa forma, a entrada de cálcio nos terminais nervosos e reduzindo a liberação de diferentes neurotransmissores e moduladores.

Outros mecanismos

Muitos dos novos fármacos antiepilépticos foram desenvolvidos empiricamente baseando-se na atividade em modelos animais. Seu mecanismo de ação em nível celular ainda não é totalmente compreendido.⁴

O **levetiracetam** parece atuar de maneira diferente de todos os outros fármacos antiepilépticos, sendo seu alvo uma proteína da vesícula sináptica envolvida na liberação de neurotransmissor (ver adiante).

Enquanto um fármaco pode parecer trabalhar através de um dos principais mecanismos descritos anteriormente, a avaliação detalhada geralmente revela outras ações que também poder ser terapeuticamente relevantes. Por exemplo, a **fenitoína** tem sido estudada com grandes detalhes. Não somente causa bloqueio dependente do uso nos canais de sódio (ver anteriormente), mas também afeta outros aspectos da função de membrana, incluindo os canais de cálcio e a potencialização pós-tetânica, bem como a fosforilação das proteínas intracelulares por quinases ativadas pela calmodulina, o que também poderia interferir na excitabilidade da membrana e na função sináptica.

Tema que se tornou familiar nos capítulos anteriores, no tópico sobre o sistema nervoso central deste livro, é que os antagonistas em receptores de aminoácidos excitatórios ionotrópicos não comprovaram ser úteis na clínica, apesar de mostrarem eficácia em modelos animais, por ser muito estreita a margem entre o efeito anticonvulsivante desejado e os efeitos adversos, como a perda de coordenação motora.

CARBAMAZEPINA

A carbamazepina, um dos antiepilépticos mais amplamente usados, é quimicamente derivada dos antidepressivos tricíclicos (Cap. 46), e foi verificado, em um teste de triagem, que inibe crises eletricamente provocadas em camundongos. Far-

Mecanismo de ação dos antiepilépticos



- Acredita-se que os atuais antiepilépticos atuem principalmente por três mecanismos:
 - reduzindo a excitabilidade elétrica das membranas celulares, principalmente através do bloqueio uso-dependente dos canais de sódio
 - potencializando a inibição sináptica mediada pelo GABA; isto pode ser obtido por potencialização da ação pós-sináptica do GABA, por inibição da GABA transaminase ou pela inibição da captura de GABA nos neurônios e células gliais
 - inibindo os canais de cálcio do tipo T (importantes no controle das crises de ausência).
- Fármacos mais recentes atuam por outros mecanismos ainda não elucidados.
- Fármacos que bloqueiam os receptores de glutamato ionotrópicos são eficazes em modelos animais, mas inadequados para uso clínico.

macológica e clinicamente, suas ações assemelham-se às da fenitoína, embora pareça ser particularmente eficaz no tratamento de crises parciais complexas (p. ex., epilepsia psicomotora). Também é usada para tratar outras afecções, como dor neuropática (Cap. 41) e doença maniaco-depressiva (Cap. 46).

Aspectos farmacocinéticos

A carbamazepina é bem absorvida, porém de maneira lenta, após a administração oral. Sua meia-vida plasmática é de cerca de 30 horas, quando dada em dose única, mas é forte agente indutor de enzimas hepáticas, e a meia-vida plasmática se abrevia para cerca de 15 horas quando é dada repetidamente. Alguns de seus metabólitos apresentam propriedades antiepilépticas. Usa-se uma preparação de liberação lenta para pacientes que apresentam efeitos adversos transitórios coincidindo com picos de concentração plasmática após doses orais (ver adiante).

Efeitos adversos

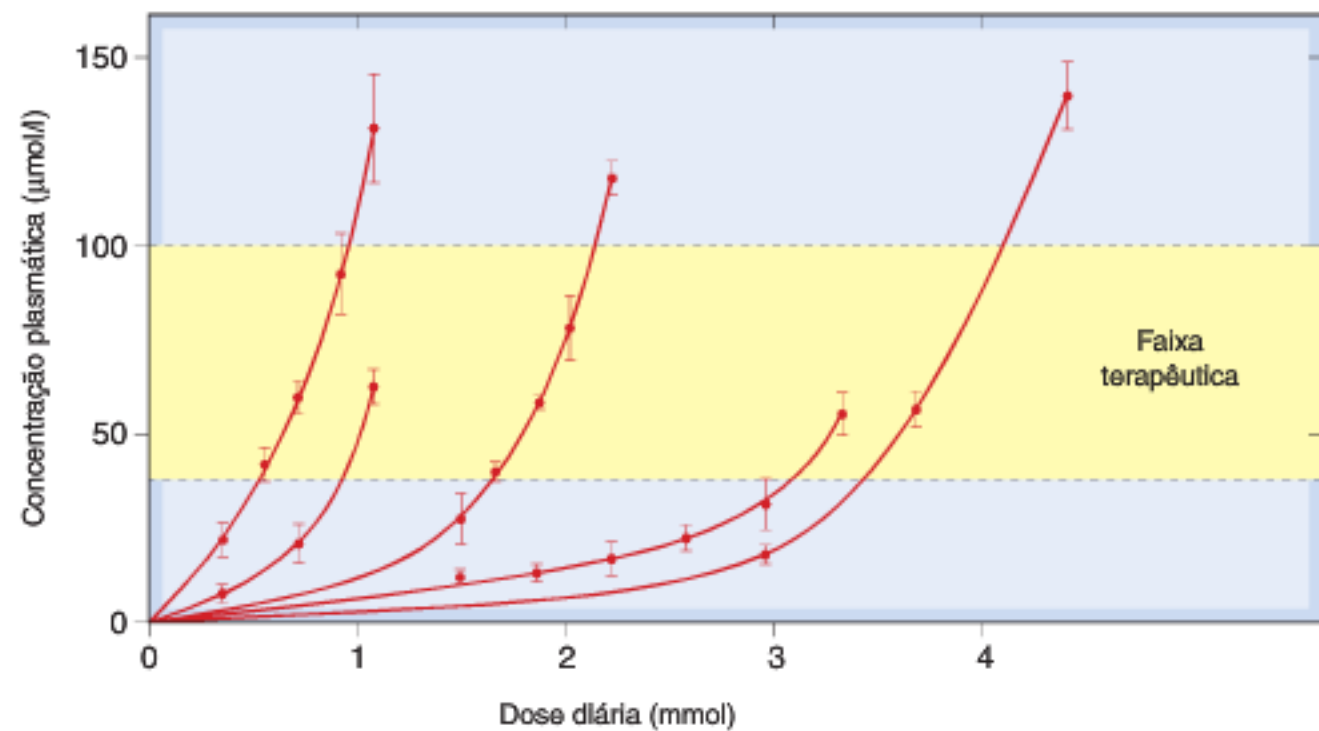
A carbamazepina produz vários efeitos adversos que variam de sonolência, tontura e ataxia a alterações mentais e motoras mais graves. Também pode causar retenção hídrica (e, por isso, hiponatremia; Cap. 28) e vários efeitos adversos gastrintestinais e cardiovasculares. A incidência e a intensidade destes efeitos são relativamente baixas, em comparação com outros fármacos. O tratamento, geralmente, é iniciado com baixa dose, elevada gradualmente para evitar toxicidade relacionada à dose. Podem ocorrer depressão intensa da medula óssea, causando neutropenia, e outras formas graves de reação de hipersensibilidade, especialmente em pessoas de origem asiática (Cap. 11).

A carbamazepina é poderoso indutor de enzimas microsômicas hepáticas e, desse modo, acelera o metabolismo de muitos outros fármacos, como a fenitoína, contraceptivos orais, varfarina e corticosteroides. Em geral, não é aconselhável combiná-la com outros antiepilépticos. A **oxcarbazepina** é um pró-fármaco metabolizado até um composto que se assemelha muito à carbamazepina, com ações semelhantes, porém menor tendência para induzir enzimas que metabolizam fármacos. Outro fármaco relacionado, a **eslicarbazepina**, encontra-se em desenvolvimento e pode também apresentar menos efeitos sobre a metabolização de enzimas.

⁴As ações altamente complexas dos atuais antiepilépticos são propensas a criar interpretações desestimulantes para os que tentam desenvolver novos fármacos com princípios racionais simples. O acaso, não a ciência, parece ser a via para o sucesso terapêutico.

Fig. 44.4 Relação não linear entre dose diária de fenitoína e concentração plasmática no estado de equilíbrio em cinco indivíduos.

Embora a faixa terapêutica seja bem ampla (40-100 $\mu\text{mol/l}$), a dose diária exigida varia grandemente entre os indivíduos, e, para qualquer indivíduo, a dose tem de ser ajustada precisamente para manter-se dentro da faixa de concentração plasmática aceitável. (Redenhada de Richens A, Dunlop A 1975 Lancet 2:247.)



FENITOÍNA

A fenitoína é o membro mais importante do grupo de compostos da hidantoína e é estruturalmente relacionada aos barbitúricos. É altamente eficaz em reduzir a intensidade e a duração de convulsões induzidas eletricamente em camundongos, embora seja ineficaz em convulsões induzidas por PTZ. Apesar de seus muitos efeitos adversos, e comportamento farmacocinético imprevisível, a fenitoína é amplamente usada, sendo eficaz em várias formas de crises parciais e generalizadas, embora não em crises de ausência, que podem até piorar.

Aspectos farmacocinéticos

A fenitoína tem certas peculiaridades farmacocinéticas que precisam ser levadas em conta quando usada clinicamente. É bem absorvida por via oral, e cerca de 80%-90% do conteúdo plasmático é ligado à albumina. Outros fármacos, como os salicilatos, a fenilbutazona e o valproato, inibem sua ligação competitivamente (Cap. 56). Isto aumenta a concentração de fenitoína livre, mas também aumenta a depuração hepática de fenitoína, podendo potencializar ou reduzir o efeito da fenitoína de modo imprevisível. A fenitoína é metabolizada pelo sistema de oxidasas de função mista hepáticas e eliminada principalmente como glicuronídeo. Causa indução enzimática e, desse modo, aumenta a taxa de metabolismo de outros fármacos (p. ex., anticoagulantes orais). O metabolismo da própria fenitoína pode ser aumentado ou competitivamente inibido por vários outros fármacos que compartilham as mesmas enzimas hepáticas. O **fenobarbital** produz ambos os efeitos, e como a inibição competitiva é imediata, enquanto a indução leva tempo, ele inicialmente aumenta e depois reduz a atividade farmacológica da fenitoína. O **etanol** tem efeito duplo semelhante.

O metabolismo da fenitoína mostra a característica de saturação (Cap. 10), que significa que, acima da faixa de concentração plasmática terapêutica, a taxa de inativação não aumenta em proporção com a concentração plasmática. As consequências disso são as seguintes:

- a meia-vida plasmática (aproximadamente 20 horas) aumenta à medida que aumenta a dose.
- a concentração plasmática média do estado de equilíbrio, obtida quando um paciente recebe dose diária constante, varia sem proporção com a dose. A Figura 44.4 mostra que, em um paciente, o aumento da dose em 50% fez com que a concentração plasmática do estado de equilíbrio aumentasse mais que quatro vezes.

A faixa de concentração plasmática acima da qual a fenitoína é eficaz sem causar efeitos adversos excessivos é bem estreita (aproximadamente 40-100 $\mu\text{mol/l}$). A relação muito íngreme entre a dose e a concentração plasmática e os muitos fatores interagentes significam que há considerável variação individual na concentração plasmática obtida com determinada dose. Existe teste de radioimunoensaio para fenitoína no plasma, e o monitoramento regular da concentração plasmática tem ajudado consideravelmente a obter o efeito terapêutico ótimo. A tendência, no passado, era acrescentar mais fármacos em casos nos quais um fármaco único falhasse em oferecer o controle adequado. Agora, reconhece-se que grande parte da imprevisibilidade pode ser atribuída à variabilidade farmacocinética, e a monitoração regular da concentração plasmática tem reduzido o uso de polifarmácia.

Efeitos adversos

Os efeitos adversos da fenitoína começam a aparecer com concentrações plasmáticas que excedam 100 $\mu\text{mol/l}$ e podem ser graves acima de cerca de 150 $\mu\text{mol/l}$. Os efeitos adversos mais leves incluem vertigem, ataxia, cefaleia e nistagmo, mas não sedação. Em concentrações plasmáticas mais elevadas, ocorre confusão acentuada com deterioração intelectual; o aumento paradoxal da frequência das crises é uma armadilha em particular para o profissional que prescreva de maneira incauta. Estes efeitos ocorrem agudamente e são rapidamente reversíveis. É frequente a ocorrência gradual de hiperplasia das gengivas, assim como hirsutismo e feições mais grosseiras, que provavelmente resultam do aumento da secreção de andrógenos. Anemia megaloblástica, associada à alteração do metabolismo do folato, ocorre algumas vezes e pode ser corrigida administrando-se ácido fólico (Cap. 25). Reações de hipersensibilidade, principalmente erupções (*rashes*), são bem comuns. A fenitoína também tem sido implicada como causa de aumento da incidência de malformações fetais em crianças que nasceram de mães epiléticas, particularmente a ocorrência de fenda palatina, associada à formação de metabólito epóxido. Ocorrem reações idiossincráticas intensas, incluindo hepatite, reações cutâneas e alterações linfocitárias neoplásicas, em pequena proporção de pacientes.

VALPROATO

O valproato é um ácido monocarboxílico simples, sem relação química com qualquer outra classe de antiepilético, e em 1963 descobriu-se muito acidentalmente que ele tinha

propriedades anticonvulsivantes em camundongos. Inibe a maioria dos tipos de convulsões induzidas experimentalmente e é eficaz em muitos tipos de epilepsia, sendo particularmente útil em certos tipos de epilepsia infantil, nos quais sua baixa toxicidade e sua falta de ação sedativa são importantes, e em adolescentes que exibem tanto crises tônico-clônicas ou mioclônicas como crises de ausência, porque o valproato (diferentemente da maioria dos antiepilépticos) é eficaz sobre ambas. Como a carbamazepina, o valproato também é usado em afecções psiquiátricas, como doença depressiva bipolar (Cap. 46). 40

O valproato atua por vários mecanismos, com a importância relativa de cada um ainda por ser esclarecida. Causa aumento significativo do conteúdo de GABA do cérebro e é inibidor fraco de dois sistemas de enzimas que inativam o GABA, a saber, GABA transaminase e semialdeído succínico desidrogenase, mas estudos *in vitro* sugerem que estes efeitos seriam muito discretos com a dosagem clínica. Outros inibidores mais potentes destas enzimas (p. ex., **vigabatrina**; ver adiante) também aumentam o conteúdo de GABA e têm efeito anticonvulsivante em animais experimentais. Há algumas evidências de que ele aumente a ação do GABA por ação pós-sináptica, mas não há evidências claras que afete as respostas sinápticas inibitórias. Inibe os canais de sódio, porém menos que a fenitoína, e inibe os canais de cálcio do tipo T, o que pode explicar o motivo de ser eficaz contra crises de ausência.

O valproato é bem absorvido por via oral e é eliminado principalmente como glicuronídeo na urina, sendo sua meia-vida plasmática de cerca de 15 horas.

Efeitos adversos

O valproato causa adelgaçamento e encrespamento dos cabelos em cerca de 10% dos pacientes. O efeito adverso mais grave é a hepatotoxicidade. Comumente, ocorre aumento de transaminase glutâmico-oxalacética no plasma, o que sinaliza algum grau de lesão hepática, mas são raros os casos comprovados de hepatite induzida pelo valproato. Os poucos casos de hepatite fatal em pacientes tratados com valproato podem ter sido causados por outros fatores. O valproato é teratogênico, causando espinha bífida e outros defeitos do tubo neural.

ETOSSUXIMIDA

A etossuximida é mais um fármaco desenvolvido empiricamente por modificação da estrutura do anel do ácido barbitúrico. Farmacológica e clinicamente, contudo, é diferente dos fármacos até aqui discutidos, pois é ativa em convulsões induzidas pelo PTZ em animais e em crises de ausência no homem, com pouco ou nenhum efeito sobre outros tipos de epilepsias. Suplantou a **trimetadiona**, o primeiro fármaco eficaz nas crises de ausência, mas que apresentava efeitos adversos importantes. A etossuximida é usada clinicamente por seu efeito seletivo sobre as crises de ausência.

O mecanismo de ação da etossuximida e da trimetadiona parece diferir daquele de outros antiepilépticos. O principal efeito é a inibição dos canais de cálcio do tipo T, que podem desempenhar papel na geração do ritmo de despolarização a 3/segundo em neurônios talâmicos, o que é característico das crises de ausência.

A etossuximida é bem absorvida, sendo metabolizada e eliminada de maneira muito semelhante à do fenobarbital, e tem meia-vida plasmática de cerca de 60 horas. Seus principais efeitos adversos são náusea e anorexia, algumas vezes letargia e tontura, e acredita-se que precipite crises tônico-clônicas em pacientes suscetíveis. Muito raramente, pode causar reações de hipersensibilidade intensas.

FENOBARBITAL

▼ O fenobarbital foi um dos primeiros barbitúricos a ser desenvolvido, e suas propriedades antiepilépticas foram reco-

nhecidas em 1912. Sua ação, em convulsões experimentalmente induzidas e formas clínicas de epilepsia, assemelha-se muito à da fenitoína; afeta a duração e a intensidade das crises artificialmente induzidas, e não o limiar crítico, sendo (como a fenitoína) ineficaz no tratamento das crises de ausência. A **primidona**, agora raramente usada, é metabolizada em fenobarbital e costuma causar reações de hipersensibilidade. Os usos clínicos do fenobarbital são praticamente os mesmos da fenitoína, embora esta seja preferida em razão da ausência de sedação. Hoje em dia, raramente é utilizado na clínica devido à sedação. Por muitos anos, foi amplamente utilizado em crianças, incluindo profilaxia depois de convulsões febris na infância, porém pode causar alterações no comportamento e hipercinesias. Entretanto, é amplamente utilizado na prática veterinária.

Aspectos farmacocinéticos

▼ O fenobarbital é bem absorvido, e cerca de 50% do fármaco no sangue está ligado à albumina. É eliminado lentamente do plasma (meia-vida, 50-140 horas). Cerca de 25% são eliminados inalterados na urina. Como o fenobarbital é um ácido fraco, sua ionização e, em consequência, a eliminação renal são aumentadas se a urina for alcalinizada (Cap. 9). Os 75% restantes são metabolizados, principalmente por oxidação e conjugação pelas enzimas microssômicas hepáticas. O fenobarbital é um potente indutor das enzimas CYP hepáticas, e diminui a concentração plasmática de vários outros fármacos (p. ex., esteroides, contraceptivos orais, varfarina, antidepressivos tricíclicos) em magnitude tal que chega a ser clinicamente importante.

Efeitos adversos

▼ O principal efeito adverso do fenobarbital é a sedação, que costuma ocorrer em concentrações plasmáticas dentro da faixa terapêutica para controle das crises. Este é um sério inconveniente porque o fármaco pode ter que ser usado por anos. Parece ocorrer certo grau de tolerância ao efeito sedativo, mas testes objetivos de cognição e de desempenho motor mostram comprometimento até depois do tratamento por longo tempo. Outros efeitos adversos que podem ocorrer com dosagem clínica incluem anemia megaloblástica (semelhante à causada pela fenitoína), reações leves de hipersensibilidade e osteomalacia. Como outros barbitúricos, não pode ser usado em pacientes com porfiria (Cap. 56). Em superdosagem, o fenobarbital produz coma e insuficiência respiratória e circulatória, como todos os barbitúricos.

BENZODIAZEPÍNICOS

Os benzodiazepínicos podem ser utilizados para o tratamento tanto de convulsões agudas, especialmente em crianças — **diazepam**, geralmente administrado por via retal, quanto para o *estado de mal epiléptico* (afecção potencialmente fatal, na qual ocorrem crises epiléticas quase sem interrupção) para o qual agentes como o diazepam, lorazepam ou clonazepam são administrados de forma intravenosa. A vantagem no *estado de mal epiléptico* é que atua muito rapidamente, em comparação com outros antiepilépticos. Com a maioria dos benzodiazepínicos (Cap. 43), o efeito sedativo é pronunciado demais para que seja utilizado na terapia antiepiléptica de manutenção, e ocorre o desenvolvimento de tolerância após 1-6 meses. O **clonazepam** é único entre os benzodiazepínicos em que em adição à sua atuação sobre o receptor GABA_A, ele também inibe os canais de cálcio do tipo T. Tanto ele quanto o composto relacionado **clobazam** são considerados relativamente seletivos como antiepilépticos. A sedação é o principal efeito adverso desses compostos, e um problema adicional pode ser a síndrome de abstinência, que resulta em exacerbação das crises convulsivas se o fármaco for interrompido abruptamente.

ANTIEPILÉPTICOS MAIS MODERNOS

VIGABATRINA

A vigabatrina, o primeiro “fármaco planejado” no campo da epilepsia, é um análogo com substituição vinil do GABA que foi elaborado como inibidor da enzima GABA transaminase que metaboliza o GABA. A vigabatrina é extremamente específica para esta enzima e funciona formando uma ligação covalente irreversível. Em estudos com animais, a vigabatrina aumenta o conteúdo de GABA do cérebro e também aumenta a liberação de GABA provocada por estimulação, o que significa que a inibição da GABA transaminase pode aumentar o compartimento liberável de GABA e aumentar efetivamente a transmissão inibitória. No homem, a vigabatrina aumenta o conteúdo de GABA no líquido cerebrospinal. Embora sua meia-vida plasmática seja curta, produz efeito prolongado porque a enzima é bloqueada irreversivelmente, e pode ser administrada por via oral, uma vez ao dia.

Relata-se que a vigabatrina é eficaz em proporção substancial de pacientes resistentes aos fármacos clássicos. Entretanto, uma desvantagem da vigabatrina é o desenvolvimento de defeitos na visão periférica em certa proporção de pacientes na terapia de longo prazo. Contudo, o benefício da utilização desse fármaco na epilepsia refratária deve ser pesado contra o risco em potencial de desenvolvimento de problemas visuais. A vigabatrina pode causar depressão, e ocasionalmente alterações psicóticas e alucinações, em uma minoria dos pacientes.

LAMOTRIGINA

A lamotrigina, embora sem relação química, assemelha-se à fenitoína e à carbamazepina em seus efeitos farmacológicos, atuando sobre os canais de sódio assim como possivelmente sobre os de cálcio, e inibindo a liberação de aminoácidos excitatórios. Parece que, apesar de seu mecanismo de ação semelhante, a lamotrigina tem perfil terapêutico mais amplo que os fármacos mais antigos, com eficácia significativa contra crises de ausência (também é usada para tratar alterações psiquiátricas não relacionadas). Seus principais efeitos adversos são náusea, tontura e ataxia, além de reações de hipersensibilidade (principalmente erupções leves, mas ocasionalmente mais intensas). Sua meia-vida plasmática é de cerca de 24 horas, sem anomalias farmacocinéticas em particular, e é administrada por via oral.

FELBAMATO

O felbamato é um análogo de um ansiolítico obsoleto, o **meprobamato**. É ativo em muitos modelos de crises em animais e tem espectro clínico mais amplo que os antiepilépticos mais antigos, mas seu mecanismo de ação ao nível celular é incerto. Tem somente um fraco efeito sobre os canais de sódio e pouco efeito sobre o GABA, mas causa certo bloqueio do canal do receptor NMDA (Cap. 37). Seus efeitos adversos agudos são leves, principalmente náusea, irritabilidade e insônia, mas ocasionalmente causa reações intensas, resultando em anemia aplástica ou hepatite. Por esta razão, seu uso recomendado limita-se a uma forma de epilepsia intratável (p. ex., em crianças com síndrome de Lennox-Gastaut), não responsiva a outros fármacos. Sua meia-vida plasmática é de cerca de 24 horas e pode aumentar a concentração plasmática de outros antiepilépticos administrados concomitantemente. O **carisbamato**, um novo fármaco atualmente em testes clínicos, foi desenhado com a intenção de produzir um fármaco semelhante ao felbamato, porém que não cause anemia aplástica.

GABAPENTINA E PREGABALINA

A gabapentina é eficaz nas crises parciais. Seus efeitos adversos (principalmente sedação e ataxia) são menos intensos do que com muitos antiepilépticos. A absorção da

gabapentina no intestino depende do sistema transportador de aminoácidos e mostra propriedade de saturabilidade, que significa que aumentar a dose não aumenta proporcionalmente a quantidade absorvida. Isto torna a gabapentina relativamente segura e livre de efeitos adversos associados à superdosagem. Sua meia-vida plasmática é de cerca de 6 horas, exigindo posologia de duas a três vezes ao dia. É livre de interações com outros fármacos. É usada também como analgésico para tratar dor neuropática (Cap. 41). A pregabalina, um análogo da gabapentina, é mais potente, porém, em tudo o mais, muito semelhante. Como estes fármacos são eliminados inalterados na urina, precisam ser usados com cuidado nos pacientes cuja função renal esteja comprometida.

TIAGABINA

A tiagabina é um análogo do GABA que é capaz de penetrar a barreira hematoencefálica. É um inibidor equipotente, tanto para o transportador de GABA GAT1 neuronal quanto glial, removendo, portanto, o GABA da sinapse. Aumenta a concentração extracelular de GABA, o que pode ser medido por experimentos de microdiálise, e também potencializa e prolonga as respostas sinápticas mediadas pelo GABA no cérebro. Tem meia-vida plasmática curta, e seus principais efeitos adversos são sonolência e confusão. A tiagabina é usada principalmente como terapia adicional para o tratamento de crises parciais.

TOPIRAMATO

O topiramato é um fármaco recém-introduzido que, mecanicamente, parece fazer um pouco de tudo, bloqueando canais de sódio e cálcio, aumentando a ação do GABA, bloqueando os receptores AMPA e, até certo ponto, inibindo fracamente a anidrase carbônica. Seu espectro de ação assemelha-se ao da fenitoína, e afirma-se que produz efeitos adversos menos intensos, além de ser desprovido das propriedades farmacocinéticas que causam problemas com a fenitoína. Seu principal inconveniente é que (como muitos antiepilépticos) é teratogênico em animais, de modo que não deve ser usado em mulheres na idade fértil (ver adiante). Atualmente, é usado sobretudo como terapia complementar em casos refratários de epilepsia.

LEVETIRACETAM

O levetiracetam foi desenvolvido como análogo do **piracetam**, fármaco usado para melhorar a função cognitiva e que se descobriu, por acidente, ter atividade antiepiléptica em modelos animais. Incomumente, não possui atividade em modelos convencionais como os testes do choque elétrico e do PTZ, mas é eficaz no modelo audiogênico e da excitação. Acredita-se que interfira com a liberação de neurotransmissor através da ligação à proteína vesicular sináptica 2A (SV2A), uma proteína que se acredita estar envolvida na adsorção e na fusão da vesícula sináptica. O **brivaracetam**, um agente antiepiléptico relacionado, também se liga à SV2A, com afinidade dez vezes maior. O levetiracetam é eliminado inalterado na urina.

ZONISAMIDA

A zonisamida é um composto sulfonamídico originalmente desenvolvido para ser antibacteriano e que mostrou, acidentalmente, ter propriedades antiepilépticas. Acredita-se que atue bloqueando os canais de sódio e cálcio tipo T, mas pode ter outros efeitos, como potencializar a função GABA. É livre de efeitos adversos maiores, embora cause sonolência, e apresenta interação séria com outros fármacos. Tende a suprimir o apetite e causar perda de peso e, algumas vezes, é usado com esta finalidade. A zonisamida tem meia-vida plasmática longa, de 60-80 horas, sendo parcialmente eliminada inalterada e parcialmente convertida em metabólito

glicuronídico. Está licenciada para uso como tratamento adjunto nas crises parciais e generalizadas, porém deve ser eficaz como monoterapia.

RUFINAMIDA

A rufinamida é um derivado de triazol estruturalmente não relacionado com outros fármacos antiepilépticos. Parece atuar aumentando a inativação do canal de sódio e pode também inibir a captura de GABA. Está licenciada para o tratamento da síndrome de Lennox-Gastaut e pode também ser eficaz em crises parciais. Apresenta baixa ligação às proteínas plasmáticas e não é metabolizada pelas enzimas CYP.

ESTIRIPENTOL

O estiripentol possui alguma eficácia como terapia adjunta em crianças. Ele aumenta a liberação de GABA e prolonga os eventos sinápticos mediados por GABA de maneira semelhante ao fenobarbital.

DESENVOLVIMENTO DE NOVOS FÁRMACOS

Existe certo número de novos agentes antiepilépticos atualmente sendo avaliados em testes clínicos (Bialer *et al.*, 2009). Muitos dos quais parecem atuar através de novos mecanismos. A **retigabina** é um ativador do canal de potássio KCNQ neuronal (K_v7) que é responsável pela corrente M que controla a excitabilidade da membrana. Também parece ser eficaz para o tratamento de alguns estados de dor. A **lacosamida** pode aumentar a inativação do canal de sódio, porém, ao contrário dos outros fármacos antiepilépticos, parece afetar os processos de inativação lentos ao invés dos rápidos. A **ganaxolona**, cuja estrutura lembra os neuroesteroides endógenos (Cap. 37), é um modulador alostérico positivo dos receptores GABA_A que contém as subunidades δ (Cap. 37). O **tonabersate** é um inibidor da junção neuronal.

Novos alvos para os novos agentes antiepilépticos são discutidos por Meldrum & Rogawski (2007). Espera-se que a identificação de mutações epileptogênicas de genes que codificam canais iônicos específicos e outras proteínas funcionais (Weber & Lerche, 2008) leve a novos fármacos que tenham como potenciais alvos essas descobertas — é um campo a ser observado.

OUTROS USOS DOS ANTIEPILÉPTICOS

Foi comprovado que os antiepilépticos têm aplicações clínicas muito mais amplas do que originalmente se considerava, e os ensaios clínicos têm demonstrado que muitos deles são eficazes nas seguintes afecções:

- disritmias cardíacas (p. ex., **fenitoína** — não usada clinicamente, contudo; Cap. 21)
- transtorno bipolar (**valproato**, **carbamazepina**, **oxcarbazepina**, **lamotrigina**, **topiramato**; Cap. 46)
- profilaxia da enxaqueca (**valproato**, **gabapentina**, **topiramato**, Cap. 15)
- transtornos de ansiedade (**gabapentina**; Cap. 43)
- dor neuropática (**gabapentina**, **carbamazepina**, **lamotrigina**; Cap. 41).

Esta multiplicidade surpreendente de indicações clínicas pode refletir o fato de os mecanismos neurobiológicos semelhantes, envolvendo plasticidade sináptica e aumento da excitabilidade de populações interconectadas de neurônios, serem subjacentes a cada uma destas alterações (Rogawski & Löscher, 2004b).

Principais fármacos antiepilépticos



Os principais fármacos em uso atualmente são carbamazepina, fenitoína, valproato, etossuximida e benzodiazepínicos.

• Carbamazepina:

- atua principalmente por bloqueio uso-dependente dos canais de sódio
- eficaz na maioria das formas de epilepsia (exceto nas crises de ausência); particularmente eficaz na epilepsia psicomotora
- também útil na dor neuropática como neuralgia do trigêmeo e alteração bipolar
- potente agente indutor, portanto, muitas interações medicamentosas
- baixa incidência de efeitos adversos, principalmente sedação, ataxia, alterações mentais e retenção hídrica
- amplamente usada no tratamento de epilepsia.

• Fenitoína:

- atua principalmente por bloqueio uso-dependente dos canais de sódio
- eficaz em muitas formas de epilepsia, mas não nas crises de ausência
- o metabolismo mostra cinética de saturação e, portanto, a concentração plasmática pode variar amplamente; é necessário, portanto, fazer a monitoração
- são comuns as interações medicamentosas
- os principais efeitos adversos são confusão, hiperplasia gengival, erupções cutâneas, anemia, teratogênese.

• Valproato:

- sem relação química com outros antiepilépticos
- eficaz em muitas formas de epilepsia, incluindo crises de ausência.
- múltiplos possíveis mecanismos de ação, incluindo inibição fraca da GABA transaminase, algum efeito sobre os canais de sódio e cálcio do tipo T
- relativamente poucos efeitos adversos: calvície, teratogenicidade, lesão hepática (rara, mas grave).

• Etossuximida:

- o principal fármaco usado para tratar crises de ausência; pode exacerbar outras formas
- atua bloqueando os canais de cálcio do tipo T
- relativamente poucos efeitos adversos, principalmente náuseas e anorexia.

• Benzodiazepínicos (principalmente clonazepam e diazepam):

- eficaz no tratamento de crises agudas
- diazepam é usado no tratamento do estado de *mal epilético*.

- Outros agentes incluem **vigabatrina**, **lamotrigina**, **felbamato**, **gabapentina**, **pregabalina**, **tiagabina**, **topiramato**, **levetiracetam**, **zonisamida**, **rufinamida** e **estiripentol**

FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS E GRAVIDEZ

Existem inúmeras implicações importantes para uma mulher que utilize fármacos antiepilépticos. Por induzirem as enzimas hepáticas CYP3A4, alguns fármacos antiepilépticos podem aumentar o metabolismo do contraceptivo oral, reduzindo, portanto, a sua eficácia. Acredita-se que a utilização de fármacos como a **fenitoína**, **carbamazepina**, **lamo-**

Usos clínicos dos antiepiléticos



- Crises tônico-clônicas generalizadas:
 - **carbamazepina** (preferida em razão da proporção eficácia:risco relativamente favorável), **fenitoína**, **valproato**
 - o uso de um único fármaco é preferível, quando possível, para evitar interações farmacocinéticas
 - os agentes mais modernos incluem **vigabatrina**, **lamotrigina**, **topiramato**, **levetiracetam**.
- Crises parciais (focais): **carbamazepina**, **valproato**; as alternativas são **clonazepam**, **fenitoína**, **gabapentina**, **pregabalina**, **lamotrigina**, **topiramato**, **levetiracetam**, **zonisamida**.
- Crises de ausência (pequeno mal): **etossuximida** ou **valproato**
 - o valproato é útil quando as crises de ausência coexistem com crises tônico-clônicas porque a maioria dos outros fármacos usados para crises tônico-clônicas pode piorar as crises de ausência.
- Crises mioclônicas e estado epilético: **diazepam** intravenosamente ou (na ausência de veia acessível) por via retal.
- Dor neuropática: por exemplo, **carbamazepina**, **gabapentina** (Cap. 41).
- Para estabilizar o humor em transtorno afetivo mono ou bipolar (como alternativa ao lítio): por exemplo, **carbamazepina**, **valproato** (Cap. 46).

trogina, **topiramato** e **valproato** durante a gravidez produza efeitos teratogênicos. Ainda precisa ser esclarecido se os novos agentes também apresentam esse problema. A indução das enzimas CYP pode resultar em deficiência de vitamina K no recém-nascido (Cap. 24). A fenitoína, o valproato e o topiramato podem induzir também anormalidades fetais, caso sejam utilizados durante a gravidez.

ESPASMO MUSCULAR E RELAXANTES MUSCULARES

Muitas doenças do cérebro e da medula espinal produzem aumento do tônus muscular, o qual pode ser doloroso e incapacitante. São exemplos a espasticidade decorrente da lesão ao nascimento ou de doença vascular cerebral e a paralisia produzida por lesões da medula espinal. A esclerose múltipla é uma doença neurodegenerativa que é acionada por agressão inflamatória ao SNC. Quando a doença progride por alguns anos, pode causar rigidez muscular e espasmos, assim como outros sintomas, como dor, fadiga, dificuldade para urinar e tremores. Trauma local ou reação inflamatória, como na artrite, podem também causar

espasmo muscular, e lombalgia crônica também costuma associar-se a espasmo muscular local.

Existem certos fármacos que atuam centralmente e possuem o efeito de reduzir o tônus basal do músculo, sem afetar seriamente sua capacidade de contrair-se transitoriamente sob controle voluntário. A distinção entre movimentos voluntários e "tônus basal" não é nítida, e a seletividade desses fármacos não é completa. O controle postural, por exemplo, geralmente é prejudicado por relaxantes musculares de ação central. Além disso, os fármacos que afetam o controle motor, em geral, produzem efeitos um tanto generalizados sobre o sistema nervoso central, ocorrendo sonolência e confusão como efeitos adversos muito comuns destes agentes. Os principais grupos de fármacos usados para controlar o tônus muscular são:

- **baclofeno**
- **benzodiazepínicos** (Cap. 43)
- **tizanidina**
- **toxina botulínica** (Cap. 13); injetada em um músculo, esta neurotoxina causa paralisia prolongada confinada ao local da injeção; seu uso para tratar espasmo muscular local está aumentando. Seu uso não medicinal como tratamento de "beleza" é amplamente conhecido
- **dantroleno**: atua de forma periférica, ao invés de centralmente, para produzir o relaxamento muscular (Cap. 4).

O **baclofeno** (Cap. 37) é um derivado clorofenílico do GABA, originalmente preparado como agente lipofílico semelhante ao GABA, com a finalidade de auxiliar na penetração da barreira hematoencefálica, que é impermeável ao próprio GABA. O baclofeno é agonista seletivo dos receptores GABA_B (Cap. 37). A ação antiespástica do baclofeno é exercida principalmente na medula espinal, onde inibe a ativação mono e polissináptica dos neurônios motores. É eficaz quando administrado por via oral e é usado no tratamento da espasticidade associada a esclerose múltipla ou traumatismo medular. No entanto, não tem efeito na espasticidade cerebral causada por lesão neonatal.

O baclofeno produz vários efeitos adversos, particularmente sonolência, falta de coordenação motora e náusea, e também pode ter efeitos comportamentais. Não é útil na epilepsia.

A **tizanidina** é um agonista dos receptores α_2 -adrenérgicos que alivia a espasticidade associada à esclerose múltipla e à lesão à espinha dorsal.

Evidências anedóticas sugerem que fumar **maconha** (Cap. 18) alivia os espasmos musculares dolorosos associados à esclerose múltipla. Um ensaio controlado em grande escala com Δ^9 -tetra-hidrocanabinol (também conhecido como THC ou **dronabinol**; Cap. 18), entretanto, não mostrou efeito significativo sobre espasmo muscular, tremor, controle ou deficiência da bexiga, embora os pacientes relatassem melhoras subjetivas (Zajicek *et al.*, 2003). Mais recentemente, diferentes canabinoides foram testados, incluindo um mistura 1:1 de THC e canabidiol (**sativex**), e **nabilona**. Tais estudos sugerem que os canabinoides podem ser de uso limitado em alguns indivíduos que sofrem de esclerose múltipla.

REFERÊNCIAS E LEITURA ADICIONAL

Geral

- Browne, T.R., Holmes, G.L., 2008. Handbook of epilepsy. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia. (Um livro compacto que cobre a maioria das áreas da epilepsia e seu tratamento)
- Engel, J.E., Pedley, T.A. (Eds.), 2007. Epilepsy: a comprehensive textbook, second ed., Vol. I-III. Wolters Kluwer/Lippincott, Wil-

- liams and Wilkins, Philadelphia. (Um pouco mais de 3.000 páginas, esse conjunto de três volumes fornece uma cobertura abrangente sobre todos os aspectos da epilepsia)
- Hart, Y.M., Sander, J.W., 2008. Epilepsy questions and answers. Merit Publishing International, Weybridge. (O formato pergunta-resposta desse livro faz com que seja relativamente fácil obter informações específicas)

Patogênese e tipos de epilepsia

- Deblaere, K., Achten, E., 2008. Structural magnetic resonance imaging in epilepsy. *Eur. Radiol.* 18, 119–129. *(Descreve a utilização da imagem do cérebro no diagnóstico da epilepsia)*
- Jarrott, B., 1999. Epileptogenesis: biochemical aspects. *Handb. Exp. Pharmacol.* 138, 87–121. *(Artigo de revisão que descreve os possíveis mecanismos neuroquímicos que fundamentam a epilepsia – na maioria da vezes especulativo)*
- Khosravani, H., Altier, C., Simms, B., et al., 2004. Gating effects of mutations in the Cav3.2 T-type calcium channel associated with childhood absence epilepsy. *J. Biol. Chem.* 279, 9681–9684. *(Estudo que mostra que as mutações dos canais de cálcio vistas nas crises de ausência infantil provocam despolarizações neuronais anormais em camundongos transgênicos)*
- Kulmann, D.M., Asztely, F., Walker, M.C., 2000. The role of mammalian ionotropic receptors in synaptic plasticity: LTP, LTD and epilepsy. *Cell. Mol. Life. Sci.* 57, 1551–1561. *(Traça paralelos entre a epileptogênese e outras formas bem estudadas de plasticidade sináptica)*
- Manning, J.-P.A., Richards, D.A., Bowery, N.G., 2003. Pharmacology of absence epilepsy. *Trends Pharmacol. Sci.* 24, 542–549. *(Revisão curta que ressalta as diferenças entre as crises de ausência e outros tipos de epilepsia)*
- Sarkisian, M.R., 2001. Overview of the current animal models for human seizure and epileptic disorders. *Epilepsy Behav.* 2, 201–216.
- Shin, H.-S., 2006. T-type Ca^{2+} channels and absence epilepsy. *Cell Calcium* 40, 191–196.
- Weber, Y.G., Lerche, H., 2008. Genetic mechanisms in idiopathic epilepsies. *Dev. Med. Child Neurol.* 50, 648–654. *(Revisa a forma*

como as mutações em canais iônicos ativados por ligantes e por voltagem estão associadas com as síndromes idiopáticas da epilepsia)

Fármacos antiepilépticos

- Azar, N.J., Abou-Khalil, B.W., 2008. Considerations in the choice of an antiepileptic drug in the treatment of epilepsy. *Semin. Neurol.* 28, 305–316. *(Descreve a atual aprovação pelo Food and Drug Administration de fármacos epilépticos nos Estados Unidos)*
- Bialer, M., Johannessen, S.I., Levy, R.H., et al., 2009. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Ninth Eilat Conference (EILAT IX). *Epilepsy Res.* 83, 1–43. *(Fornece uma atualização sobre os novos fármacos atualmente nos últimos estágios de desenvolvimento)*
- Macleod, S., Appleton, R.E., 2007. The new antiepileptic drugs. *Arch. Dis. Child. Educ. Pract. Ed.* 92, 182–188. *(Foca na utilização clínica de novos fármacos antiepilépticos)*
- Meldrum, B.S., Rogawski, M.A., 2007. Molecular targets for antiepileptic drug development. *Neurotherapeutics* 4, 18–61. *(Revisão sobre novos alvos para os agentes antiepilépticos)*
- Rogawski, M.A., Löscher, W., 2004a. The neurobiology of antiepileptic drugs. *Nat. Rev. Neurosci.* 5, 553–564. *(Um bom artigo de revisão geral que trata da farmacologia básica e dos mecanismos de ação dos principais fármacos antiepilépticos)*
- Rogawski, M.A., Löscher, W., 2004b. The neurobiology of antiepileptic drugs for the treatment of nonepileptic conditions. *Nat. Med.* 10, 685–692.
- Zajicek, J., Fox, P., Sanders, H., et al., 2003. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis: multi-centre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 362, 1517–1526. *(Ensaio completo que mostra a eficácia muito limitada dos canabinoides na esclerose múltipla)*

Fármacos antipsicóticos

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Neste capítulo, enfocaremos a esquizofrenia e os fármacos usados para tratá-la. Começaremos descrevendo a doença e o que se sabe sobre sua patogênese, incluindo as várias hipóteses neuroquímicas e sua relação com as ações dos principais tipos de antipsicóticos em uso ou em desenvolvimento.

INTRODUÇÃO

As doenças psicóticas incluem várias alterações, mas o termo antipsicóticos — previamente conhecidos como *neurolepticos*, *antiesquizofrênicos* ou *tranquilizantes maiores* — convencionalmente refere-se aos fármacos usados para tratar a esquizofrenia, uma das formas mais comuns e debilitantes de doença mental. Esses mesmos fármacos são também usados para tratar mania (Cap. 46) e outras alterações agudas do comportamento (veja quadro clínico na p. 562). Farmacologicamente, a maioria caracteriza-se como antagonistas dos receptores da dopamina, embora muitos deles também atuem sobre outros alvos, particularmente nos receptores de 5-hidroxitriptamina (5-HT), o que pode contribuir para sua eficácia clínica. Os fármacos existentes possuem muitos inconvenientes em termos de eficácia e efeitos adversos. Foram obtidos avanços graduais com os novos fármacos, mas novas metodologias radicais provavelmente terão que esperar até que tenhamos mais conhecimentos sobre as causas e a patologia subjacente da doença, que ainda são pouco entendidas.¹

NATUREZA DA ESQUIZOFRENIA

A esquizofrenia² (Stahl, 2008) afeta cerca de 1% da população. É uma das formas mais importantes de doença psiquiátrica porque atinge jovens, costuma ser crônica e, geralmente, é intensamente incapacitante. Há um fator hereditário forte em sua etiologia e evidências sugestivas de alteração biológica fundamental (ver adiante). As principais características clínicas da doença são as seguintes:

¹Neste aspecto, o estudo da esquizofrenia está atrasado alguns anos em relação à da doença de Alzheimer (Cap. 39), na qual os conhecimentos sobre a patogênese progrediram rapidamente até o ponto em que podem ser identificados novos alvos com fármacos promissores. Por outro lado, os pragmáticos podem argumentar que os fármacos para a doença de Alzheimer são, até aqui, apenas minimamente eficazes, enquanto os atuais antipsicóticos oferecem grandes benefícios, embora não se saiba bem como funcionam.

²A esquizofrenia é uma condição na qual o paciente exibe sintomas de psicose (p. ex., delírios, alucinações e comportamento sem sentido). Os episódios psicóticos podem também ocorrer como resultado da utilização de algumas drogas recreativas (Cap. 47); como efeito adverso do tratamento com fármacos, por exemplo, psicoses induzidas por esteroides; ou em alterações como mania, depressão (Cap. 46) e mal de Alzheimer (Cap. 39).

Sintomas positivos

- Delírios (muitas vezes de natureza paranoica).
- Alucinações (geralmente sob a forma de vozes que podem ser agressivas em sua mensagens).
- Alteração do pensamento (compreendendo sequências de pensamentos turbulentos, megalomania, sentenças truncadas e conclusões irracionais).
- Comportamentos anormais e desorganizados (como movimentos estereotipados, desorientação e, ocasionalmente, comportamentos agressivos).
- Catatonia (pode parecer como imobilidade ou atividade motora sem motivo).

Sintomas negativos

- Retraimento dos contatos sociais.
- Nivelamento das respostas emocionais.
- Anedonia (incapacidade de sentir prazer).
- Relutância em realizar tarefas diárias.

Ademais, costumam estar presentes déficits da função cognitiva (p. ex., atenção, memória),³ juntamente com ansiedade, culpa, depressão e autopunição, levando a tentativas de suicídio em até 50% dos casos, e cerca de 10% dos quais obtêm sucesso. O fenótipo clínico varia muito, particularmente com respeito ao equilíbrio entre sintomas positivos e negativos, e isto pode ter alguma tendência sobre a eficácia dos antipsicóticos em casos individuais. A esquizofrenia pode apresentar-se dramaticamente, geralmente em jovens, com predomínio de características positivas, como alucinações, delírios e comportamento incontrolável, ou mais insidiosamente em pacientes com mais idade, com características negativas, como humor sem oscilações e retraimento social. Este segundo pode ser menos intenso que aquele que se apresenta atraindo mais atenção, e o prognóstico, em geral, é pior. A esquizofrenia pode seguir evolução de recidiva e remissão, ou ser crônica e progressiva, particularmente em casos com início mais tardio. A esquizofrenia crônica costumava ser responsável pela maioria dos pacientes com permanência longa em hospitais psiquiátricos; após o fechamento de muitos deles no Reino Unido, agora é responsável por muitos dos rejeitados da sociedade.

Um aspecto característico da esquizofrenia é a dificuldade na “atenção seletiva”. Enquanto um indivíduo normal rapidamente se acomoda a estímulos de natureza familiar ou sem consequências e responde somente a estímulos que sejam inesperados ou significativos, a capacidade dos esquizofrênicos de discriminar entre estímulos significativos dos pouco significativos parece comprometida. Deste modo, o tique-taque de um relógio pode demandar tanta atenção quanto as palavras de um acompanhante; um pensamento ocasional, que uma pessoa normal dispensaria como sem consequências, pode tornar-se um imperativo irresistível.

ETIOLOGIA E PATOGÊNESE DA ESQUIZOFRENIA

FATORES GENÉTICOS E AMBIENTAIS

A causa da esquizofrenia continua obscura, mas envolve a combinação de fatores genéticos e ambientais (Stahl, 2008).

³Kraepelin, que descreveu pela primeira vez a afecção, usou o termo *demência precoce* para descrever o comprometimento cognitivo associado à esquizofrenia.

Portanto, determinado indivíduo pode possuir um marcador genético, provavelmente uma anormalidade em mais de um único gene, que o predispõe à esquizofrenia, mas pode ser necessária a exposição a fatores ambientais para que ocorra o desenvolvimento da esquizofrenia.

A doença mostra tendência hereditária forte, porém incompleta. Nos parentes em primeiro grau, o risco está em cerca de 10%, mas até em gêmeos monozigóticos (idênticos), quando um deles apresenta esquizofrenia, a probabilidade do outro ser afetado é de apenas cerca de 50%, apontando para a importância de fatores ambientais. Estudos de ligação genética identificaram mais de 20 genes de suscetibilidade potenciais (Craddock *et al.*, 2005; Harrison & Weinberger, 2005), mas está claro que nenhum gene isolado é o responsável. Há associações significativas entre polimorfismos em genes individuais e a probabilidade de um indivíduo desenvolver esquizofrenia, porém muitas são bem fracas e parece não haver gene isolado que tenha influência predominante.

▼ As mais robustas associações são encontradas com genes que controlam o desenvolvimento neural, a conectividade sináptica e a neurotransmissão glutamatérgica. Estas incluem *neuroregulina*, *disbindina* e *DISC-1*. Camundongos transgênicos que expressam pouco a neuroregulina-1, uma proteína envolvida no desenvolvimento sináptico e na plasticidade e que controla a expressão do receptor de NMDA, mostram fenótipo semelhante ao da esquizofrenia humana em certos aspectos. O mau funcionamento dos receptores de NMDA está implicado pela associação genética com os genes para D-aminoácido oxidase (DAAO), a enzima responsável por produzir a D-serina, um modulador alostérico dos receptores de NMDA (Cap. 37), e o ativador de DAAO (G72). A disbindina está localizada em domínios pós-sinápticos de densidade e pode estar envolvida na remoção de receptores, incluindo os receptores NMDA. DISC-1 — do inglês, *disturbed in schizophrenia-1*, que significa perturbado pela esquizofrenia-1 — é uma proteína que se associa com proteínas do citoesqueleto e está envolvida na migração celular, do crescimento de neuritos e o trânsito (mobilidade) de receptores. Entre os outros genes suscetíveis sugeridos, alguns (como os genes que codificam a monoamino-oxidase A [MAO-A], tirosina hidroxilase e receptor de dopamina D₂) estão envolvidos na transmissão de monoamina no SNC. Entretanto, o peso das evidências atuais parece sugerir que a esquizofrenia pode ser resultado da transmissão glutamatérgica anômala, envolvendo queda da função do receptor NMDA (veja a seguir).

Têm sido identificadas algumas influências ambientais precoces no desenvolvimento como possíveis fatores predisponentes, particularmente infecções por vírus maternos. Esta e outras evidências indicam que a esquizofrenia associa-se à alteração do neurodesenvolvimento que afeta principalmente o córtex cerebral e ocorre nos primeiros meses do desenvolvimento pré-natal (Harrison, 1997). Este ponto de vista é apoiado por estudos com imagens cerebrais mostrando atrofia cortical aparente no início da doença, o que pode aumentar no decorrer do tempo e estar correlacionado com a progressão da alteração (van Haren *et al.*, 2007). Estudos de cérebros esquizofrênicos após a morte mostram evidências de neurônios corticais mal colocados e com morfologia anômala. Outros fatores ambientais, como o consumo de *cannabis* na adolescência e início da idade adulta (Cap. 18), podem revelar a esquizofrenia.

BASES NEUROANATÔMICAS E NEUROQUÍMICAS DA ESQUIZOFRENIA

Os diferentes sintomas de esquizofrenia parecem ser resultado do mau funcionamento de diferentes circuitos neurais. As alterações na via mesolímbica (projeção neural a partir da área tegmentada ventral (VTA) até o núcleo *accumbens*, amígdala e hipocampo) estão associadas aos sintomas positivos, ao passo que os sintomas danosos negativos e cognitivos estão associados com alterações na via mesocortical (projeção a partir do VTA até algumas áreas do córtex pré-frontal).

Os principais neurotransmissores envolvidos na patogênese da esquizofrenia são a dopamina e o glutamato.

Dopamina

A teoria original da dopamina na esquizofrenia foi proposta por Carlson — que recebeu o Prêmio Nobel em 2000 — com base em evidências farmacológicas indiretas no homem e em animais de experimentação. A **anfetamina** libera dopamina no cérebro e pode produzir, no homem, síndrome comportamental indistinguível de um episódio agudo de esquizofrenia — muito familiar aos médicos que tratam usuários de drogas. Além disso, as alucinações são um efeito adverso da terapia com L-dopa utilizada no tratamento da doença de Parkinson (Cap. 39). Nos animais, a liberação de dopamina causa padrão específico de comportamento estereotipado que se assemelha aos comportamentos repetitivos algumas vezes vistos em esquizofrênicos. Potentes agonistas do receptor D₂, como **bromocriptina**, produzem efeitos semelhantes em animais, e estes fármacos, semelhantes à anfetamina, exacerbam os sintomas dos pacientes esquizofrênicos. Além disso, antagonistas da dopamina e fármacos que bloqueiam o armazenamento de dopamina neuronal (p. ex., a **reserpina**) são eficazes no controle dos sintomas positivos da esquizofrenia e na prevenção das alterações de comportamento induzidas pela anfetamina.

▼ Atualmente, percebe-se que o papel da dopamina na esquizofrenia é muito mais complexo, e que os sintomas positivos parecem estar associados à *superatividade* da via mesolímbica dopaminérgica, que ativa os receptores de dopamina D₂ (para descrição mais detalhada das vias da dopamina no cérebro, Cap. 38), enquanto os sintomas negativos são resultantes da *redução da atividade* na via mesocortical dopaminérgica onde ocorre a predominância de receptores D₁ (Toda & Abi-Dargham, 2007). Outras vias dopaminérgicas cerebrais (*i. e.*, nigro-estriatal e tuberoinfundibular; Cap. 38) parecem funcionar normalmente na esquizofrenia.

Existe intensa correlação entre a potência antipsicótica na redução dos sintomas positivos e a atividade de bloqueio dos receptores D₂ (Fig. 45.1), e os estudos de imagem de receptores mostrou que a eficácia clínica dos fármacos antipsicóticos é consistentemente alcançada quando a ocupação dos receptores D₂ alcança 80%.⁴ Além disso, estudos de imagens cerebrais revelaram aumento da liberação da dopamina no estriado de pacientes esquizofrênicos (Laruelle *et al.*, 1999).⁵ A injeção de anfetamina causou liberação de dopamina que foi maior em um fator de dois ou mais em esquizofrênicos, em comparação com os controles, implicando liberação maior de dopamina induzida por anfetaminas. O efeito foi maior nos esquizofrênicos durante crises agudas e ausente durante remissões espontâneas — evidência clara que associa a liberação de dopamina à sintomatologia.

Portanto, terapeuticamente pode ser desejável *inibir* a transmissão dopaminérgica no sistema límbico e *aumentar* a transmissão dopaminérgica no córtex pré-frontal (veja a seguir como isso pode ser realizado).

Glutamato

Em humanos, os antagonistas do receptor NMDA, como **fenciclidina**, **cetamina** e **dizocilpina** (Cap. 37), podem gerar sintomas psicóticos tanto positivos quanto negativos — ao contrário da anfetamina, que produz somente sintomas positivos. Devido a isso, sinalizou-se que a esquizofrenia pode ser resultado do rompimento da neurotransmissão glutamatérgica (Moghaddam, 2003), evidenciando-se como redução na função dos receptores NMDA (hipótese do hipofuncionamento de NMDA; Coyle, 2006). Embora a esquizofrenia seja

⁴Há, contudo, exceções a esta regra simples. Até um terço dos esquizofrênicos deixa de responder, mesmo quando o bloqueio dos receptores D₂ excede 90%, e a **clozapina** (Tabela 45.1) pode ser eficaz em níveis muito mais baixos de bloqueio.

⁵Um aumento da densidade dos receptores na esquizofrenia tem sido relatado em alguns estudos, mas não consistentemente, e a interpretação é complicada pelo fato de que o tratamento crônico com antipsicóticos sabidamente aumenta a expressão dos receptores de dopamina.

difícil de diagnosticar em camundongos, os animais transgênicos, nos quais a expressão de NMDA está reduzida (não abolida, pois isso seria fatal), mostraram comportamentos estereotipados e reduziram a interação social, o que é sugestivo de esquizofrenia e de que respondem aos fármacos antipsicóticos.

▼ Os neurônios glutamatérgicos e GABAérgicos possuem papéis complexos no controle do nível da atividade neuronal, tanto na via dopaminérgica mesolímbica quanto na mesocortical. Estima-se que o hipofuncionamento do receptor NMDA reduza o nível da atividade nos neurônios dopaminérgicos mesocorticais. Isso resultaria na diminuição da liberação da dopamina no córtex pré-frontal e, portanto, daria origem aos sintomas negativos da esquizofrenia. Por outro lado, é esperado que o hipofuncionamento do receptor NMDA aumente a atividade da via dopaminérgica mesolímbica, talvez devido ao fato de que, nesta via, os receptores NMDA importantes são aqueles localizados nos interneurônios GABAérgicos. Portanto, o hipofuncionamento do receptor NMDA resultaria na redução da inibição (desinibição) dos neurônios dopaminérgicos mesolímbicos e, assim, causaria o aumento da liberação de dopamina nas áreas límbicas, como o núcleo *accumbens*, resultando na produção dos sintomas positivos.

Devido às evidências de que os sintomas da esquizofrenia podem ocorrer em razão da redução na função do receptor NMDA, têm-se dedicado esforços para o desenvolvimento de novos fármacos que melhorem a função do receptor NMDA, porém não em nível que se torne neurotóxico (Cap. 39). Isso pode ser alcançado através da ativação do sítio facilitador de glicina no receptor NMDA (Cap. 37) por um agonista (Shim *et al.*, 2008), ou através do aumento dos níveis de glicina pela inibição do transportador GlyT1 (Bridges *et al.*, 2008). As AMPAcinas, agentes que aumentam alostericamente a ação do glutamato no receptor AMPA, podem potencializar as respostas NMDA através do aumento da despolarização neuronal induzida pelo glutamato. Paradoxalmente, a redução da liberação de glutamato através da ativação dos autorreceptores pré-sinápticos mGluR2/3 pode resultar em regulação positiva compensatória dos receptores NMDA, o que também pode ser benéfico. Isso fornece um novo alvo para o desenvolvimento de novos fármacos antipsicóticos (veja a seguir).

Parece que outras vias do glutamato podem estar envolvidas na esquizofrenia: são a via corticostriada, a talamocortical, a corticotalâmica e a via corticocerebelar. Geralmente, o tálamo funciona como filtro sensorial para limitar a entrada de estímulos desnecessários para o córtex. A interrupção dos estímulos normais até o tálamo, por exemplo, devida a redução na transmissão glutamatérgica ou GABAérgica, desliga essa função de “portão sensorial”, permitindo que estímulos desinibidos cheguem até o córtex. O papel do tálamo na esquizofrenia é revisado por Sim *et al.* (2006).

Neurodegeneração

Fatores como anomalias estruturais no cérebro de esquizofrênicos e a progressão da doença — ausência de sintomas na infância, os prováveis sintomas tornando-se aparentes antes dos sintomas negativos, piora progressiva, diminuição da resposta aos fármacos ao longo do tempo e desenvolvimento de demência — indicam o envolvimento da neurodegeneração que está ocorrendo nessa doença. As causas dessa neurodegeneração não estão claras até o momento, mas talvez envolva excitotoxicidade induzida pelo glutamato (Cap. 39).

Há esperanças de que o total entendimento da função alterada da transmissão do glutamato na esquizofrenia levará à próxima geração de antipsicóticos (Javitt, 2004).

FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS

CLASSIFICAÇÃO DOS FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS

Existem mais de 30 fármacos antipsicóticos diferentes para uso clínico. Eles podem ser divididos em dois grupos — os

Natureza da esquizofrenia



- A doença psicótica caracteriza-se por delírios, alucinações e alteração do pensamento (sintomas positivos), juntamente com retraimento social, respostas emocionais sem contrastes e comprometimento cognitivo (sintomas negativos).
- Episódios agudos (principalmente sintomas positivos) frequentemente são recorrentes e podem desenvolver-se até a esquizofrenia crônica, predominantemente com sintomas negativos.
- A incidência altera-se cerca de 1% da população, com significativo componente hereditário. Estudos de ligação genética sugerem envolvimento de vários genes associados à transmissão dopaminérgica e glutamatérgica, mas nenhum “gene da esquizofrenia” único.
- As evidências farmacológicas, em geral, são compatíveis com a hipótese da hiperatividade da dopamina e subatividade do glutamato, apoiada por achados bioquímicos, eficácia clínica e estudos por imagens.

fármacos que foram inicialmente desenvolvidos (p. ex., **clorpromazina**, **haloperidol** e muitos compostos semelhantes), muitas vezes denominados antipsicóticos de primeira geração, típicos ou convencionais, e agentes desenvolvidos mais recentemente (p. ex., **clozapina**, **risperidona**), que são denominados antipsicóticos atípicos. O termo “atípico” é amplamente usado, mas não está claramente definido (Remington, 2003). De fato, refere-se à diminuição da tendência dos novos compostos em causar efeitos motores adversos (ver adiante), mas também é usado para descrever compostos com perfil farmacológico diferente dos compostos de primeira geração; vários destes compostos mais modernos melhoram os sintomas negativos, bem como os positivos. Na prática, contudo, costuma servir — não de maneira muito útil — para distinguir o grande grupo de antagonistas semelhantes da dopamina de primeira geração do grupo mais diverso de novos compostos descritos adiante.

A Tabela 45.1 resume os principais fármacos que estão em uso clínico.

▼ A atividade terapêutica do fármaco protótipo, a **clorpromazina**, nos esquizofrênicos foi descoberta através de observações acuradas de um cirurgião francês, Laborit, em 1947. Ele testou várias substâncias, incluindo a **prometazina**, quanto à sua capacidade de amenizar os sinais de estresse em pacientes submetidos a cirurgia, e concluiu que a prometazina tinha efeito calmante diferente da simples sedação. A elaboração da estrutura da fenotiazina levou à clorpromazina, cujo efeito antipsicótico foi demonstrado, por instigação de Laborit, por Delay e Deniker, em 1953. Este fármaco foi peculiar para controlar os sintomas de pacientes psicóticos sem sedá-los excessivamente. A eficácia clínica das fenotiazinas foi descoberta muito tempo antes de seu mecanismo ser imaginado.

A investigação farmacológica mostrou que as fenotiazinas, fármacos antipsicóticos de primeira geração, bloqueiam muitos mediadores diferentes, incluindo histamina, catecolaminas, acetilcolina e 5-HT, e esta multiplicidade de ações levou ao nome comercial Largactil® para a clorpromazina. Agora está claro (Fig. 45.1) que o antagonismo da dopamina é o principal determinante da ação antipsicótica.

PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

RECEPTORES DE DOPAMINA

A classificação dos receptores de dopamina no sistema nervoso central é discutida no Capítulo 38 (Tabela 38.1). Há cinco subtipos, que caem em duas classes funcionais: o tipo

Tabela 45.1 Características dos fármacos antipsicóticos

Fármaco	Afinidade pelos receptores					Principais efeitos adversos				Observações
	D ₁	D ₂	α ₁	H ₁	mACH	5-HT _{2A}	EES	Sed	Hipo	
Clorpromazina	+	+++	+++	++	+	++	++	+++	++	Classe fenotiazínicos Flufenazina e trifluoperazina são semelhantes, mas: <ul style="list-style-type: none">• não causam icterícia• a frequência de hipotensão é menor• a frequência de EEP é maior A flufenazina está à disposição como preparação <i>depot</i> A periciazina e a pipotiazina causam a frequência de EEP menor, provavelmente devido às suas maiores ações como antagonistas muscarínicos
Haloperídol	+	+++	++	-	-	+	+++	-	+	Classe butirofenonas Antipsicótico mais amplamente usado Forte tendência para EEP Disponível como preparação <i>depot</i>
Flupentixol	++	+++	+++	+++	-	+	++	+	+	Classe tioxintina Clopentixol é semelhante Disponível em preparações <i>depot</i>
Sulpirida	-	++	-	-	-	-	+	+	-	Classe benzamida Antagonista seletivo de D ₂ /D ₃ Frequência menor de EEP que o haloperídol (a razão para isso é desconhecida, mas pode ser resultado da ação em D ₃ ou de agonismo parcial muito fraco em D ₂) Aumenta o estado de alerta em pacientes apáticos Mal absorvida Amisulprida e pimozida (ação longa) são semelhantes
Clozapina	+	+	++	++	++	++	-	++	++	Classe dibenzodiazepínicos Sem EEP (primeiro antipsicótico atípico) Mostra eficácia em pacientes "resistentes ao tratamento" e reduz a incidência de suicídio Eficaz em sintomas negativos e positivos Olanzapina é semelhante, sem risco de agranulocitose, mas eficácia questionável em pacientes resistentes ao tratamento

Risperidona	+	++	++	++	-	+++	+	++	++	++	Ganho de peso EEP com doses elevadas Hipotensão	Risco significativo de EEP Eficaz contra sintomas negativos (?) Potente nos receptores D ₄ Disponível como preparação <i>depot</i> Paliperidona é um metabólito de risperidona
Sertindol	+	++	++	++	-	+++	+	+	++	++	Arritmias ventriculares (recomendáveis verificações por ECG) Ganho de peso Congestão nasal	Meia-vida plasmática longa (~ 3 dias) Eficaz contra sintomas negativos (?)
Quetiapina	-	+	++	++	+	+	-	++	++	++	Taquicardia Agitação Boca seca Constipação Ganho de peso	Sem EEP Sem aumento da secreção de prolactina Agonista parcial da 5-HT _{1A} Ação curta (meia-vida plasmática é de ~6 horas)
Aripiprazol	-	+++ (AP)	+	+	-	++	-	+	-	-		Ação longa (meia-vida plasmática ~ 3 dias) Perfil de AP em D ₂ incommum pode ser responsável pela exiguidade de efeitos adversos Também é agonista parcial da 5-HT _{1A} Nenhum efeito sobre a secreção de prolactina Não há ganho de peso Disponível como preparação de <i>depot</i>
Zotepina	+	++	++	++	-	++	-	+	-	-	Ganho de peso Hipotensão Arritmias cardíacas	
Ziprasidona	+	++	++	++	-	+++	+	-	+	+	Cansaço Náusea	Baixa incidência de EEP Sem ganho de peso Eficaz contra sintomas negativos (?) Ação curta (meia-vida plasmática ~ 8 horas), mas está disponível em preparação <i>depot</i>

Tabela baseada nos dados obtidos sobre a base de dados do Programa de Avaliação de Fármacos Psicoativos do NIMH (<http://pdsp.med.unc.edu/>). Quando disponíveis, os dados obtidos sobre os receptores humanos são fornecidos. 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, receptores dos tipos 1A e 2A da 5-Hidroxitriptamina; α_1 , receptor α_1 -adrenérgico; D₁, D₂, D₃, D₄, receptores tipos 1, 2, 3, e 4 de dopamina, respectivamente; ECG, eletrocardiograma; H₁, receptor tipo 1 de histamina; Hipo, hipotensão; mACh, receptor muscarínico da acetilcolina; AP, agonista parcial; Sed, sedação.

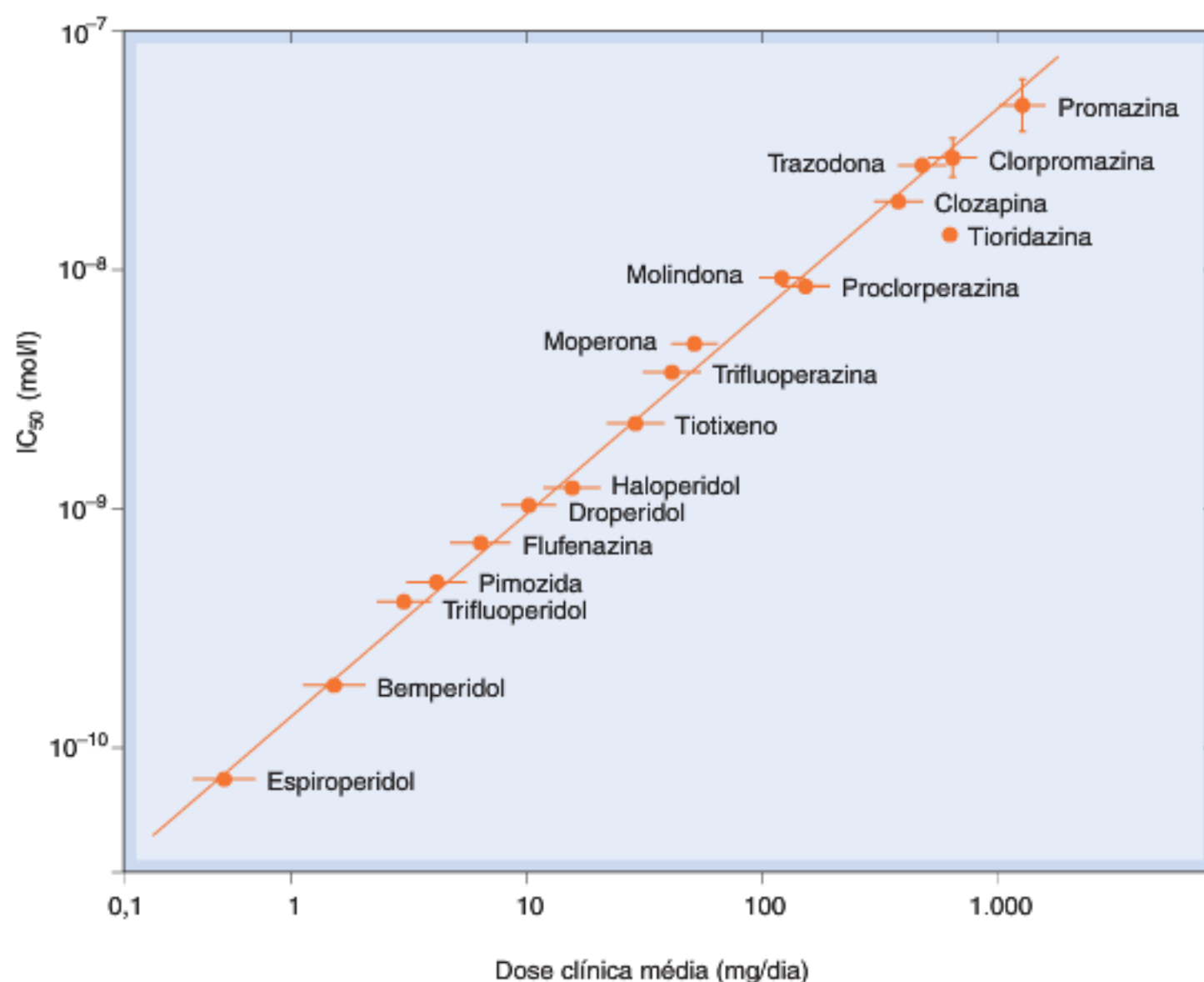


Fig. 45.1 Correlação entre a potência clínica e a afinidade pelos receptores D_2 com a dopamina entre os antipsicóticos. A potência clínica é expressa como dose diária usada para tratar esquizofrenia, e a atividade de ligação é expressa como a concentração necessária para produzir 50% de inibição da ligação ao haloperidol. (De Seeman P et al., 1976 Nature 361:717.)

Classificação dos antipsicóticos

- As principais categorias são:
 - antipsicóticos de primeira geração ("típicos", "clássicos" ou "convencionais") (p. ex., **clorpromazina**, **haloperidol**, **flufenazina**, **flupentixol**, **clopentixol**)
 - antipsicóticos de segunda geração ("atípicos") (p. ex., **clozapina**, **risperidona**, **sertindol**, **quetiapina**, **amisulprida**, **aripiprazol**, **zotepina**, **ziprazidona**).
- A distinção entre os grupos típico e atípico não está claramente definida, mas depende:
 - do perfil do receptor
 - da incidência de efeitos colaterais extrapiramidais (menor no grupo atípico)
 - da eficácia (especificamente da clozapina) no grupo de pacientes "resistentes ao tratamento"
 - da eficácia contra sintomas negativos.

D_1 , compreendendo D_1 e D_5 , e o tipo D_2 , compreendendo D_2 , D_3 e D_4 . Os antipsicóticos devem seus efeitos terapêuticos principalmente ao bloqueio dos receptores D_2 .⁶ Como foi

⁶O receptor D_4 atraiu atenção devido ao grau elevado de polimorfismo genético encontrado em humanos, e pelo fato de alguns dos fármacos antipsicóticos mais recentes (p. ex., a clozapina) apresentarem grande afinidade por esse subtipo de receptor. Entretanto, um antagonista específico de D_4 mostrou-se ineficaz em testes clínicos.

afirmado anteriormente, os efeitos antipsicóticos exigem cerca de 80% de bloqueio dos receptores D_2 . Os compostos de primeira geração mostram certa preferência por D_2 em relação aos receptores D_1 , enquanto alguns dos agentes mais modernos (p. ex., **sulpirida**, **amisulprida**, **remoxiprida**) são altamente seletivos para receptores D_2 . Mais recentemente, os antagonistas de D_2 que se dissociavam rapidamente dos receptores e agonistas parciais de D_2 foram introduzidos no mercado como tentativa de reduzir os efeitos motores extrapiramidais adversos (ver adiante).

Acredita-se que o antagonismo dos receptores D_2 na via mesolímbica alivie os sintomas positivos da esquizofrenia. Infelizmente, os fármacos antipsicóticos de administração sistêmica não discriminam os receptores D_2 em determinadas regiões do cérebro e dos receptores D_2 em outras vias, e com isso estes também serão bloqueados. Portanto, os fármacos antipsicóticos produzem efeitos motores adversos (bloqueio dos receptores D_2 na via nigrostriatal), aumentam a secreção de prolactina (bloqueio dos receptores D_2 na via tuberoinfundibular), reduzem o prazer (bloqueio dos receptores D_2 no componente de recompensa da via mesolímbica) e, talvez, até piores os sintomas negativos da esquizofrenia (bloqueio dos receptores D_2 no córtex pré-frontal, embora sejam expressos em baixa concentração — sendo os receptores D_1 mais abundantes). Enquanto todos os fármacos antipsicóticos bloqueiam os receptores D_2 e, portanto, deveriam, em teoria, reduzir todos esses efeitos adversos, alguns apresentam atividades farmacológicas adicionais (p. ex., antagonismo de receptores mACh e 5-HT_{2A}) que, em diferentes níveis, melhoram os efeitos adversos (ver adiante). O antagonismo a 5-HT_{2A} pode ajudar a aliviar as deficiências negativas e cognitivas na esquizofrenia.

Acreditava-se que os fármacos antipsicóticos apresentavam atraso no início da sua ação terapêutica, apesar de sua ação de bloqueio do receptor dopamínico ser imediata. Essa

Mecanismo de ação dos fármacos antipsicóticos



- Os fármacos antipsicóticos são antagonistas ou agonistas parciais nos receptores D_2 de dopamina, porém a maioria também bloqueia vários outros receptores de monoaminas.
- A potência dos antipsicóticos, em geral, corre paralela à atividade dos receptores D_2 , mas atividades em outros receptores (p. ex., 5-HT_{2A} e muscarínicos) podem reduzir os efeitos extrapiramidais adversos.
- A atividade nos receptores muscarínicos, H_1 e α podem determinar o perfil de efeitos colaterais.
- Estudos por imagens sugerem que o efeito terapêutico exige cerca de 80% de ocupação de receptores D_2 .

visão, entretanto, está sendo questionada (Kapur *et al.*, 2005; Leucht *et al.*, 2005). Em estudos com animais, a administração crônica de fármacos antipsicóticos produziu alterações compensatórias no cérebro: por exemplo, a redução da atividade dos neurônios dopaminérgicos e a proliferação de receptores de dopamina, detectável com o aumento da ligação do haloperidol (Seeman, 1987); ocorre também supersensibilidade farmacológica à dopamina remanescente do fenômeno de supersensibilidade de desnervação (Cap. 12). O(s) mecanismo(s) destes efeitos tardios é(são) pouco entendido(s). Provavelmente, contribuem para o desenvolvimento de *discinesia tardia* indesejada (ver adiante). O efeito sedativo dos fármacos antipsicóticos ocorre de maneira muito rápida, permitindo-lhes o uso em emergências comportamentais agudas.

RECEPTORES 5-HIDROXITRIPTAMINA

A ideia que uma disfunção na 5-HT possa estar envolvida na esquizofrenia entrou e saiu de foco muitas vezes (Busatto & Kerwin, 1997). Essa ideia foi originalmente baseada no fato de o LSD, um agonista parcial dos receptores 5HT_{2A} (Caps. 15 e 47), produzir alucinações. Atualmente, o conceito convencional é que a 5-HT pode não estar diretamente envolvida na patogênese da esquizofrenia. No entanto, a manipulação farmacológica da atividade dos receptores 5-HT, combinada com antagonismo aos receptores D_2 , resultou em um novo fármaco com melhores perfis terapêuticos.⁷ Existe abundância de receptores 5-HT (Caps. 15 e 38) com diferentes funções no organismo (Caps. 46 e 47). São os receptores 5-HT_{2A} e, em menor proporção, os receptores 5-HT_{1A} que são importantes no tratamento da esquizofrenia.

Os receptores 5-HT_{2A} são receptores acoplados à G_i/G_o e sua ativação leva à inibição neuronal (através da redução da excitabilidade neuronal no soma e da liberação do transmissor nas terminações nervosas, Cap. 38). Dessa maneira, na via nigrostriatal, os receptores 5-HT_{2A} controlam a liberação

de dopamina. Os fármacos que possuem propriedade de antagonista de 5-HT_{2A} (p. ex., **olanzapina** e **risperidona**) aumentam a liberação de dopamina no estriado através da redução do efeito inibitório de 5-HT. Isso vai diminuir os efeitos adversos extrapiramidais (veja a seguir). Em contraste, na via mesolímbica, estipula-se que o efeito combinado do antagonismo de D_2 e 5-HT_{2A} neutralize o aumento da função da dopamina que origina os sintomas positivos da esquizofrenia. Além disso, o aumento da liberação, tanto de dopamina, quanto de glutamato, no circuito mesocortical, com o antagonismo do receptor 5-HT_{2A}, pode melhorar os efeitos negativos da esquizofrenia (Stahl, 2008).

Os receptores 5-HT_{1A} são autorreceptores somatodendríticos que inibem a liberação de 5-HT (Cap. 38). Os fármacos antipsicóticos que são agonistas ou agonistas parciais nos receptores 5-HT_{1A} (p. ex., **quetiapina**; Tabela 45.1) podem atuar reduzindo a liberação de 5-HT e, portanto, aumentando a liberação de dopamina no córtex estriado e pré-frontal.

RECEPTORES MUSCARÍNICOS DA ACETILCOLINA

Alguns fármacos antipsicóticos fenotiazínicos (p. ex., **periciazina**) induzem menos efeitos adversos extrapiramidais que outros, e isso está relacionado com sua afinidade como antagonistas muscarínicos. Além disso, alguns dos fármacos atípicos mais recentes apresentam propriedades de antagonistas muscarínicos (p. ex., **olanzapina**). No estriado, acredita-se que as terminações nervosas dopaminérgicas inervam os interneurônios colinérgicos que expressam receptores D_2 inibitórios (Pisani *et al.*, 2007). Sugere-se que normalmente exista equilíbrio entre a ativação dos receptores D_2 e a ativação do receptor muscarínico. O bloqueio de receptores D_2 no estriado através da utilização de um agente antipsicótico resultará no aumento da liberação de acetilcolina nos receptores muscarínicos, produzindo, portanto, efeitos adversos extrapiramidais, que são neutralizados caso o antagonista de D_2 apresente também atividade de antagonista muscarínico. A manutenção do equilíbrio dopamina/acetilcolina foi também a justificativa para a utilização da **benztropina** para reduzir os efeitos extrapiramidais dos fármacos antipsicóticos (Cap. 39). Entretanto, a atividade de antagonista muscarínico induz efeitos adversos como constipação, boca seca e embaçamento visual.

EFEITOS COMPORTAMENTAIS

Os antipsicóticos produzem muitos efeitos comportamentais em animais de experimentação (Ögren, 1996), mas nenhum teste isoladamente os distingue de outros tipos de psicotrópicos. Não existem bons modelos animais para a esquizofrenia. Por esse motivo, algumas companhias farmacêuticas vêm considerando a eliminação dessa etapa de teste, e levando os novos compostos diretamente dos testes *in vitro* sobre receptores para testes toxicológicos e testes clínicos preliminares.

Os antipsicóticos reduzem a atividade motora espontânea e, em doses maiores, causam *catalepsia*, um estado em que o animal continua imóvel, mesmo quando colocado em posição fora do natural. A inibição da hiperatividade induzida pela **anfetamina** é paralela às ações antipsicóticas destes fármacos, enquanto sua tendência para induzir catalepsia é paralela aos sintomas extrapiramidais (ver adiante). Outros testes revelam efeitos distintos da inibição motora. Por exemplo, os animais respondem a um estímulo acústico inesperado com um salto. Esse reflexo "inicial" pode ser reduzido aplicando-se um pré-estímulo fraco (inibição pré-estímulo), como um tom ou luz de baixa intensidade. Os pacientes esquizofrênicos exibem inibição pré-estímulo menor que o grupo controle. Os fármacos que mimetizam ou liberam dopamina (p. ex., apomorfina ou **anfetamina**), assim como outros fár-

⁷Os primeiros fármacos antipsicóticos (p. ex., clorpromazina) possuíam atividade em vários receptores, mas também causavam efeitos adversos resultantes dessa atividade nesses outros receptores. Perto do final do século XX, o desenvolvimento de fármacos, não somente de fármacos antipsicóticos, era focado no desenvolvimento de agentes com uma única ação, com a intenção de reduzir os efeitos adversos. Essa filosofia levou à busca por antagonistas de receptores D_2 , os quais se mostraram ineficazes. O que, atualmente, é aparente é que fármacos com múltiplas ações seletivas (p. ex., a combinação de antagonistas de 5-HT_{2A} e D_2) devem apresentar melhor perfil terapêutico.

macos que induzem comportamentos semelhantes ao da esquizofrenia (p. ex., **cannabinoides** ou **fenciclidina**), reduzem a inibição pré-estímulo em animais e os fármacos antipsicóticos revertem esse efeito. Além disso, em um modelo de afastamento condicionado, o rato pode ser treinado a responder a um estímulo condicionado, como o toque de campainha elétrica, permanecendo imóvel e, assim, evitando um choque doloroso; a clorpromazina compromete o desempenho neste teste, bem como em testes que exijam respostas motoras ativas. Em doses pequenas demais para reduzir a atividade motora espontânea, a clorpromazina reduz as interações sociais (enfeitar-se, acasalar, lutar etc.) e também compromete o desempenho em testes discriminantes (p. ex., que exijam que o animal responda diferentemente às luzes vermelha e verde).

Todos os antipsicóticos de primeira geração inibem as alterações comportamentais induzidas pela anfetamina, refletindo sua ação nos receptores D₂. Alguns fármacos atípicos têm menor atividade sobre os receptores D₂ e são menos ativos em tais modelos e também no modelo de catalepsia. São, contudo, tão eficazes quanto os fármacos mais antigos na inibição pré-estímulo e no teste de reflexo aversivo condicionado. Os fármacos clássicos e atípicos, além de tudo, reduzem a hiperatividade causada pela **fenciclidina** (antagonista do glutamato; Cap. 37) em roedores. Em seres humanos, a fenciclidina causa síndrome semelhante à esquizofrenia. Os testes de reflexo aversivo condicionado e da fenciclidina em animais podem, portanto, ser mais apropriados como guias para a atividade antipsicótica no homem.

No homem, os antipsicóticos produzem estado de apatia e de redução da iniciativa. O receptor exibe poucas emoções, é lento para responder a estímulos externos e tende a cochilar. O indivíduo, contudo, é facilmente acordado e pode responder precisamente a perguntas feitas sem perda acentuada da função intelectual. As tendências agressivas são fortemente inibidas. Os efeitos diferem daqueles dos ansiolíticos sedativos, que também causam sonolência e confusão, mas com euforia, e não apatia.

Muitos fármacos antipsicóticos são antieméticos (Cap. 29), refletindo antagonismo nos receptores de dopamina, muscarínicos, da histamina e, possivelmente, da 5-HT.

EFEITOS ADVERSOS

ALTERAÇÕES MOTORAS EXTRAPIRAMIDAIAS

Os antipsicóticos produzem dois tipos principais de alteração motora no homem: *distonias agudas* e *discinesias tardias*, coletivamente denominados *efeitos adversos extrapiramidais*. Todos eles resultam direta ou indiretamente de bloqueio do receptor D₂ na via nigroestriatal. Os efeitos adversos extrapiramidais constituem uma das principais desvantagens dos antipsicóticos de primeira geração. O termo *atípico* foi originalmente aplicado a alguns dos compostos mais modernos que mostram tendência muito menor na produção de efeitos adversos extrapiramidais.

As *distonias agudas* são movimentos involuntários (agitação, espasmos musculares, protrusão da língua, olhar fixo para cima, torcicolo [espasmo involuntário dos músculos do pescoço]), muitas vezes acompanhados por sintomas de Mal de Parkinson (Cap. 39). Eles ocorrem comumente nas primeiras semanas e diminuem com o decorrer do tempo, além de serem reversíveis quando se suspende o tratamento. A duração é relacionada com o bloqueio da via nigroestriatal dopaminérgica. O bloqueio concomitante dos receptores muscarínicos e dos receptores de 5-HT_{2A} mitiga os efeitos motores dos receptores antagonistas de dopamina (veja texto anterior).

A *discinesia tardia* (Klawans *et al.*, 1988) desenvolve-se depois de meses ou anos (por isso, "tardia") em 20%-40% dos pacientes tratados com antipsicóticos de primeira

geração, sendo um dos principais problemas da terapia com antipsicóticos. Sua gravidade reside no fato de que é incapacitante e costuma ser irreversível, e fica pior quando a terapia antipsicótica é suspensa, sendo resistente a tratamento. A síndrome consiste em movimentos involuntários, muitas vezes da face e da língua, mas também do tronco e das extremidades, podendo ser intensamente incapacitantes. Assemelha-se ao que se vê depois de tratamento prolongado do mal de Parkinson com **levodopa** (Cap. 39). A incidência depende muito do fármaco, da dose e da idade (é mais comum nos pacientes acima de 50 anos).

▼ Existem várias teorias sobre o mecanismo da discinesia tardia (Casey, 1995). Uma delas é que se associa a aumento gradual do número de receptores D₂ no estriado, o que é menos acentuado durante o tratamento com os antipsicóticos atípicos do que com os de primeira geração. Outra possibilidade é que o bloqueio crônico dos receptores inibitórios de dopamina potencialize a liberação de catecolaminas e/ou glutamato no estriado, levando à neurodegeneração excitotóxica (Cap. 39).

Fármacos que rapidamente se dissociam dos receptores D₂ (p. ex., **clozapina**, **olanzapina**, **sertindol**) induzem efeitos adversos extrapiramidais menos graves. Uma explicação possível para isso (Kapur & Seeman, 2001) é que com um composto de dissociação rápida, uma breve onda de dopamina pode efetivamente superar o bloqueio por competição (Cap. 2), enquanto que, com um composto que se dissocia lentamente, o nível de bloqueio leva muito tempo para responder à presença de dopamina endógena e, na prática, é não competitivo. Os efeitos motores adversos podem ser evitados se a ocupação fracional dos receptores diminuir durante ondas fisiológicas de dopamina. Uma extensão dessa ideia é que talvez uma pequena ativação dos receptores D₂ possa ser benéfica. Isso seria produzido, por exemplo, por fármacos que são agonistas parciais de D₂ (p. ex., **aripiprazol**), em contraste com antagonistas simples. Espera-se que os agonistas parciais reduzam a hiperativação de D₂ na via mesolímbica, aliviando os sintomas da esquizofrenia, mas forneçam estimulação suficiente dos receptores D₂ na via mesocortical para prevenir os sintomas negativos, e na via nigroestriatal para impedir o desenvolvimento de efeitos adversos extrapiramidais. Os agonistas parciais de D₂ mais novos, como o **bifeprunox** estão em desenvolvimento, embora tenham surgido questões sobre sua eficácia e segurança.

EFEITOS ENDÓCRINOS

A dopamina, liberada na eminência mediana por neurônios da via túbero-hipofisária (Caps. 32 e 38), atua fisiologicamente através dos receptores D₂, inibindo a secreção de prolactina. Bloquear os receptores D₂ com antipsicóticos pode, portanto, aumentar a concentração plasmática de prolactina (Fig. 45.2), resultando em edema das mamas, dor e lactação, o que pode ocorrer em homens, bem como em mulheres. Como pode ser observado na Figura 45.2, o efeito é mantido durante a administração crônica de antipsicóticos, sem qualquer acomodação. Também foram relatadas outras alterações endócrinas menos pronunciadas, incluindo diminuição da secreção de hormônio do crescimento, mas acredita-se que estas, diferentemente da resposta da prolactina, sejam clinicamente relativamente sem importância.

OUTROS EFEITOS ADVERSOS

A sonolência e a sedação, que tendem a diminuir com o uso contínuo, ocorrem com muitos antipsicóticos. A atividade anti-histamínica (H₁) é uma propriedade de algumas fenotiazinas (p. ex., **clorpromazina** e **metotrimetoprazina**) e contribui para suas propriedades sedativas e antieméticas (Cap. 38), mas não para sua ação antipsicótica.

Todos os antipsicóticos bloqueiam vários receptores, particularmente da acetilcolina (muscarínicos), histamina (H₁), norepinefrina (noradrenalina) (α) e 5-HT (Tabela 45.1).

Enquanto o bloqueio dos receptores muscarínicos produz vários efeitos periféricos, inclusive embaçamento visual e aumento da pressão intraocular, secura na boca e nos olhos, constipação e retenção urinária (Cap. 13), pode, contudo,

Alterações motoras induzidas por antipsicóticos



- Problema importante do tratamento com os fármacos antipsicóticos.
- Ocorrem dois tipos principais de alterações:
 - distonias agudas reversíveis e sintomas semelhantes aos da doença de Parkinson (de fato, os fármacos antipsicóticos, em geral, pioram os sintomas de Parkinson e bloqueiam a ação dos fármacos usados para o tratamento da doença)
 - discinesia tardia com desenvolvimento lento, muitas vezes irreversível.
- Sintomas agudos compreendem movimentos involuntários, tremor e rigidez, e provavelmente são consequência direta de bloqueio dos receptores nigroestriatais de dopamina.
- A discinesia tardia compreende principalmente movimentos involuntários de face e extremidades, aparecendo depois de meses ou anos de tratamento com antipsicóticos. Pode associar-se à proliferação de receptores de dopamina (possivelmente pré-sinápticos) no corpo estriado. O tratamento, em geral, não tem sucesso.
- A incidência de distonias agudas e de discinesia tardia é menor com antipsicóticos novos "atípicos" e particularmente baixa com a clozapina, o aripiprazol e a zotepina.

também ser benéfico em relação aos efeitos adversos extrapiramidais (ver anteriormente).

Bloquear os receptores adrenérgicos α causa *hipotensão ortostática* (Cap. 14), mas não parece ser importante para a ação antipsicótica.

O ganho de peso é efeito adverso comum e problemático. O aumento do risco de diabetes e doença cardiovascular ocorre com vários fármacos antipsicóticos atípicos. Esses efeitos estão provavelmente relacionados às ações de seu antagonista em H_1 , 5-HT e receptores muscarínicos.

Podem ocorrer várias reações idiossincráticas e de hipersensibilidade, sendo as mais importantes as seguintes:

- *Icterícia*, que ocorre com as fenotiazinas mais antigas, como a **clorpromazina**. A icterícia geralmente é leve, associada à elevação da atividade da fosfatase alcalina no sangue (um padrão "obstrutivo"), e desaparece rapidamente quando o fármaco é suspenso ou substituído por um antipsicótico quimicamente não relacionado.
- *Leucopenia e agranulocitose* são raras, mas potencialmente fatais e ocorrem nas primeiras semanas de tratamento. A incidência de leucopenia (geralmente reversível) é inferior a 1 em 10.000 para a maioria dos antipsicóticos, porém muito mais elevada (1%-2%) com a **clozapina**, cujo uso, portanto, exige monitoração contínua da contagem de células sanguíneas. Uma vez que o fármaco seja suspenso ao primeiro sinal de leucopenia ou anemia, o efeito será reversível. A **olanzapina** parece estar isenta desta desvantagem.
- *Reações urticarianas de pele* são comuns, porém geralmente leves. Também pode ocorrer sensibilidade excessiva à luz ultravioleta.
- A *síndrome maligna dos antipsicóticos* é complicação rara, porém grave, semelhante à síndrome da hipertermia maligna vista com certos anestésicos (Cap. 40). A rigidez muscular é acompanhada por elevação rápida da temperatura corporal e confusão mental. Geralmente, é reversível, porém ocorre morte por insuficiência renal ou cardiovascular em 10%-20% dos casos.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS

A **clorpromazina**, assim como outros fenotiazínicos, é absorvida erradicamente pós administração oral. A Figura 45.3

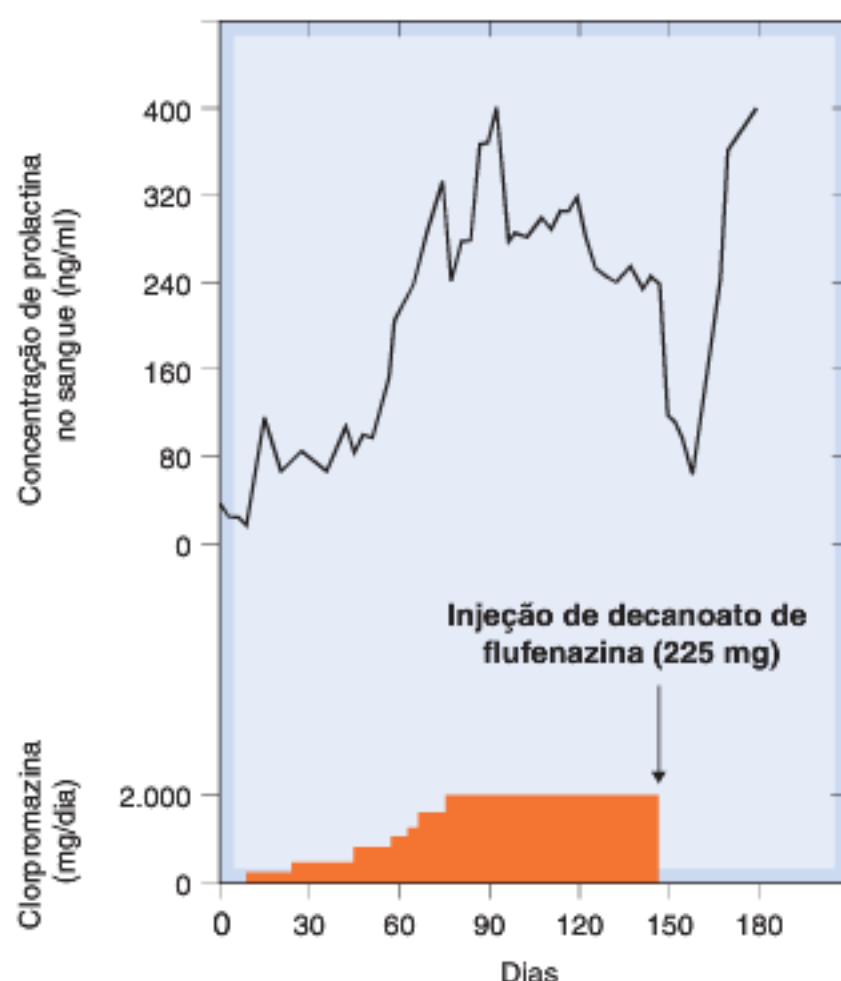


Fig. 45.2 Efeitos dos antipsicóticos sobre a secreção de prolactina em um paciente esquizofrênico. Quando a dosagem diária com clorpromazina foi substituída por uma injeção *depot* de flufenazina, a prolactina plasmática inicialmente caiu em razão da demora da absorção e depois retornou a um nível elevado. (De Meltzer H Y et al. 1978 In: Lipton et al. (eds) Psychopharmacology. A generation in progress. Raven Press, New York.)

Efeitos adversos dos antipsicóticos



- Os efeitos adversos importantes comuns a muitos fármacos são:
 - alterações motoras extrapiramidais (ver quadro *Alterações motores induzidas por antipsicóticos*)
 - alterações endócrinas (aumento da liberação de prolactina)
 - estas são secundárias ao bloqueio dos receptores de dopamina.
- Sedação, hipotensão e ganho de peso também são comuns.
- Algumas vezes, ocorre icterícia obstrutiva com os fenotiazínicos.
- Outros efeitos adversos (boca seca, visão embaçada, hipotensão etc.) devem-se a bloqueio de outros receptores, particularmente os receptores α -adrenérgicos e muscarínicos.
- Alguns antipsicóticos causam agranulocitose como reação idiossincrática rara e grave. Com a clozapina, é comum a leucopenia e isto exige monitoração de rotina.
- A síndrome maligna dos antipsicóticos é reação idiossincrática rara, porém potencialmente perigosa.

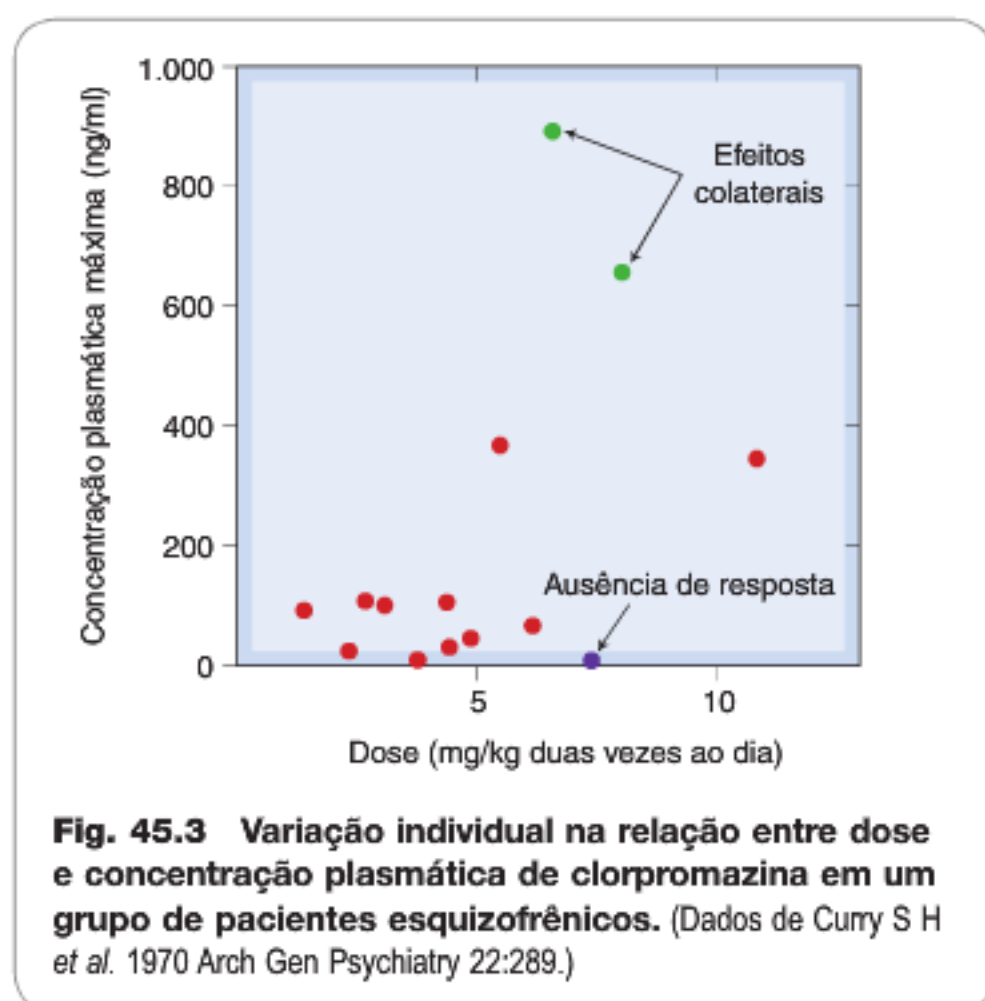


Fig. 45.3 Variação individual na relação entre dose e concentração plasmática de clorpromazina em um grupo de pacientes esquizofrênicos. (Dados de Curry S H et al. 1970 Arch Gen Psychiatry 22:289.)

mostra a ampla faixa de variação das concentrações plasmáticas máximas em função da dose em 14 pacientes. Entre quatro pacientes tratados no nível de dose elevada, de 6-8 mg/kg, a variação da concentração plasmática de pico foi de quase 90 vezes; dois mostraram acentuados efeitos adversos: um estava bem controlado e o outro não mostrou resposta clínica.

A relação entre a concentração plasmática e o efeito clínico dos antipsicóticos é muito variável, e a dose precisa ser ajustada na base de tentativa e erro. Isto se torna ainda mais difícil pelo fato de que pelo menos 40% dos esquizofrênicos deixam de tomar os fármacos conforme prescritos. É uma grande felicidade que a toxicidade aguda dos antipsicóticos seja discreta, dada a imprevisibilidade da resposta clínica.

A meia-vida plasmática da maioria dos antipsicóticos é de 15-30 horas, sendo que a depuração depende inteiramente da transformação hepática pela combinação de reações oxidativas e conjugativas.

A maioria dos antipsicóticos pode ser administrada por via oral ou, em situações urgentes, por via intramuscular. Existem preparações de liberação lenta (*depot*) para muitos deles e, nestas, o fármaco ativo é esterificado com ácido heptanoico ou decanoico, e dissolvido em óleo. Dado como injeção intramuscular, o fármaco atua por 2-4 semanas, mas inicialmente pode produzir efeitos adversos agudos. Estas preparações são amplamente usadas para minimizar os problemas de aderência ao tratamento.

USO E EFICÁCIA CLÍNICA

O principal uso dos antipsicóticos é no tratamento de esquizofrenia e de emergências comportamentais agudas, mas são também usados para tratar outras condições, como comportamento antissocial desviante, tiques motores e soluço intratável. Sua utilização para o tratamento de inquietação e agitação em idosos é muito questionável. Além disso, são usados como terapia de depressão psicótica, alteração bipolar e mania. Alega-se que alguns dos antipsicóticos mais modernos (p. ex., **sulpirida**) possuem ações antidepressivas específicas. As fenotiazinas e fármacos relacionados também são úteis como antieméticos (Cap. 29). Usos menores incluem o tratamento da *coreia de Huntington* (principalmente **haloperidol**; Cap. 39).

A eficácia clínica dos antipsicóticos em possibilitar aos pacientes esquizofrênicos uma vida mais normal tem sido

demonstrada em muitos ensaios controlados. A população de pacientes internados (principalmente esquizofrênicos crônicos) nos hospitais psiquiátricos declinou nitidamente nas décadas de 1950 e 1960. A eficácia dos antipsicóticos recém-introduzidos foi fator capacitante significativo, bem como a mudança de atitudes do público e dos profissionais para com a hospitalização do doente mental.

Os antipsicóticos, à parte de seus efeitos adversos, apresentam dois inconvenientes principais:

1. Nem todos os esquizofrênicos respondem à terapia medicamentosa. É recomendada a utilização da **clozapina** em pacientes resistentes a outros fármacos antipsicóticos. Os 30% dos pacientes que não respondem são classificados como "resistentes ao tratamento" e representam importante problema terapêutico. A razão para as diferenças entre pacientes responsivos e não responsivos é desconhecida no momento, embora existam algumas evidências (não conclusivas) de que possa estar envolvido o polimorfismo dentro da família dos receptores de dopamina e de 5-HT (Basile et al., 2002).
2. Enquanto controlam com eficácia os sintomas positivos (alteração do pensamento, alucinações, delírios etc.), a maioria é ineficaz no alívio dos sintomas negativos (comprometimento cognitivo, falta de contrastes emocionais, isolamento social).

Os antipsicóticos atípicos mais modernos podem superar estas desvantagens em certo grau. No entanto, metanálise recente (Leucht et al., 2009) concluiu que, dos fármacos antipsicóticos atípicos examinados, apenas a **amilsuprida**, **clozapina**, **olanzapina** e **risperidona** são melhores do que os fár-

Usos clínicos dos antipsicóticos

- **Emergências comportamentais** (p. ex., pacientes violentos com variadas psicopatologias, inclusive *mania*, *delírio tóxico*, *esquizofrenia* e outras):
 - antipsicóticos clássicos (p. ex., **clorpromazina**, **haloperidol**, **olanzapina**, **risperidona**) podem controlar rapidamente estados psicóticos hiperativos
 - observe que a dose intramuscular é menor que a dose oral do mesmo fármaco em razão de sua metabolização pré-sistêmica.
- **Esquizofrenia**:
 - muitos esquizofrênicos crônicos são tratados com antipsicóticos de primeira geração. Injeções *depot* (p. ex., **decanoato de flupentixol**) podem ser úteis para tratamento de manutenção quando a adesão ao tratamento oral for problema importante.
 - o flupentixol possui propriedades antidepressivas distintas de sua ação antipsicótica
 - os **antipsicóticos atípicos** mais recentes (p. ex., **amilsuprida**, **olanzapina**, **risperidona**) são usados se os sintomas extrapiramidais forem problemáticos ou se o controle dos sintomas for inadequado
 - a **clozapina** pode causar *agranulocitose*, mas seu efeito se distingue em relação às características "negativas" da esquizofrenia. Fica reservada para pacientes cuja afecção continue controlada de modo inadequado apesar do uso prévio de dois ou mais antipsicóticos, dos quais pelo menos um é atípico. Monitora-se o hemograma semanalmente nas primeiras 18 semanas e menos frequentemente dali em diante.

macos antipsicóticos de primeira geração em relação à eficácia em geral. Os outros fármacos atípicos não são mais eficazes do que os fármacos de primeira geração, nem mesmo para os sintomas negativos.

DESENVOLVIMENTOS FUTUROS

Os estudos pré-clínicos e clínicos forneceram evidências encorajadoras no sentido de que o agonismo ao grupo de

receptores de glutamato metabotrópicos II (mGluR2 e mGluR3; Cap. 37) são eficazes no tratamento dos sintomas positivos da esquizofrenia (Patil *et al.*, 2007). Além disso, os agonistas dos receptores mGluR5 podem melhorar tanto os sintomas positivos, quanto os negativos, bem como a função cognitiva. Talvez, seja possível melhorar a ação do glutamato endógeno nesses receptores utilizando fármacos moduladores alostéricos positivos. Para mais informações, Conn *et al.*, (2009).

REFERÊNCIAS E LEITURA ADICIONAL

Geral

Stahl, S.M., 2008. Antipsychotics and mood stabilizers, third ed. Cambridge University Press, New York. (*Descrição altamente legível, e ainda detalhada, da biologia da esquizofrenia e dos mecanismos de ação dos fármacos utilizados para o tratamento dessa desordem*)

Patogênese da esquizofrenia

Craddock, N., O'Donovan, M.C., Owen, M.J., 2005. The genetics of schizophrenia and bipolar disorder: dissecting psychosis. *J. Med. Genet.* 42, 193–204.

Harrison, P.J., 1997. Schizophrenia: a disorder of development. *Curr. Opin. Neurobiol.* 7, 285–289. (*Revê, de modo persuasivo, as evidências a favor de uma anormalidade no desenvolvimento cerebral inicial como base da esquizofrenia*)

Harrison, P.J., Weinberger, D.R., 2005. Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Mol. Psychiatry* 10, 40–68.

Sim, K., Cullen, T., Ongur, D., Heckers, S., 2006. Testing models of thalamic dysfunction in schizophrenia using neuroimaging. *J. Neural. Transm.* 113, 907–928.

van Haren, N.E., Hulshoff Pol, H.E., Schnack, H.G., et al., 2007. Focal gray matter changes in schizophrenia across the course of the illness: a 5-year follow-up study. *Neuropsychopharmacology* 32, 2057–2066.

Dopamina, glutamato e 5-hidroxitriptamina

Bridges, T.M., Williams, R., Lindsley, C.W., 2008. Design of potent GlyT1 inhibitors: in vitro and in vivo profiles. *Curr. Opin. Mol. Ther.* 10, 591–601. (*Discute o potencial da redução da captação de glicina como uma maneira de melhorar a ativação dos receptores NMDA*)

Busatto, G.F., Kerwin, R.W., 1997. Perspectives on the role of serotonergic mechanisms in the pharmacology of schizophrenia. *J. Psychopharmacol.* 11, 3–12. (*Avalia as evidências que implicam tanto a 5-HT quanto a dopamina na ação de fármacos antipsicóticos*)

Conn, P.J., Lindsley, C.W., Jones, C.K., 2009. Activation of metabotropic glutamate receptors as a novel approach for the treatment of schizophrenia. *Trends Pharmacol. Sci.* 30, 25–31. (*Descrição de uma excitante nova área no desenvolvimento de novos fármacos antipsicóticos*)

Coyle, J.T., 2006. Glutamate and schizophrenia: beyond the dopamine hypothesis. *Cell. Mol. Neurobiol.* 26, 365–384. (*Descreve a visão emergente da importância do glutamato na esquizofrenia*)

Javitt, D.C., 2004. Glutamate as a therapeutic target in psychiatric disorders. *Mol. Psychiatry* 9, 984–997. (*Resume as evidências que favorecem uma alteração na função do glutamato na esquizofrenia, incluindo dados de testes clínicos recentes*)

Laruelle, M., Abi-Dargham, A., Gil, R., et al., 1999. Increased dopamine transmission in schizophrenia: relationship to illness phases. *Biol. Psychiatry* 46, 56–72. (*A primeira evidência direta de que o aumento da função da dopamina causa os sintomas da esquizofrenia*)

Moghaddam, B., 2003. Bringing order to the glutamate chaos in schizophrenia. *Neuron* 40, 861–864. (*Revisa evidências de descobertas genéticas recentes, sugerindo que as anormalidades na transmissão do glutamato possa desempenhar um papel-chave na esquizofrenia*)

Patil, S.T., Zhang, L., Martenyi, F., et al., 2007. Activation of mGluR2/3

receptors as a new approach to treat schizophrenia: a randomized Phase 2 clinical trial. *Nat. Med.* 13, 1102–1107.

Seeman, P., 1987. Dopamine receptors and the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Synapse* 1, 133–152. (*Revisão convincente e amplamente citada sobre o papel dos receptores de dopamina na esquizofrenia*)

Shim, S.S., Hammonds, M.D., Kee, B.S., 2008. Potentiation of the NMDA receptor in the treatment of schizophrenia: focused on the glycine site. *Eur. Arch. Psych. Clin. Neurosci.* 258, 16–27. (*Revisão sobre os testes clínicos recentes de agentes que melhoram a ação da glicina nos receptores NMDA*)

Toda, M., Abi-Dargham, A., 2007. Dopamine hypothesis of schizophrenia: making sense of it all. *Curr. Psychiatry Rep.* 9, 329–336.

Fármacos antipsicóticos

Basile, V.S., Masellis, M., Potkin, S.G., Kennedy, J.L., 2002. Pharmacogenomics in schizophrenia: the quest for individualized therapy. *Hum. Mol. Genet.* 11, 2517–2530. (*Revisão das evidências inconclusivas da associação entre a responsividade à clozapina e os polimorfismos genéticos*)

Kapur, S., Seeman, P., 2001. Does fast dissociation from the dopamine D₂ receptor explain the action of atypical antipsychotics? A new hypothesis. *Am. J. Psychiatry* 158, 360–369. (*Sugere que diferenças nas velocidades de dissociação, e não os perfis de seletividade dos receptores, podem ser responsáveis pela tendência distinta dos fármacos de provocar efeitos colaterais motores*)

Kapur, S., Arenovich, T., Agid, O., et al., 2005. Evidence for onset of antipsychotic effects within the first 24 hours of treatment. *Am. J. Psychiatry* 162, 939–946.

Leucht, S., Busch, R., Hamann, J., Kissling, W., Kane, J.M., 2005. Early-onset hypothesis of antipsychotic drug action: a hypothesis tested, confirmed and extended. *Biol. Psychiatry* 57, 1543–1549.

Leucht, S., Corves, C., Arbter, D., et al., 2009. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 373, 31–41. (*Uma comparação entre a eficácia clínica de fármacos antipsicóticos novos e antigos*)

Ögren, S.O., 1996. The behavioural pharmacology of typical and atypical antipsychotic drugs. In: Csernasky, J.G. (Ed.), *Antipsychotics. Handbook of experimental pharmacology*, vol. 120. Springer, Berlin.

Remington, G., 2003. Understanding antipsychotic 'atypicality': a clinical and pharmacological moving target. *J. Psychiatry Neurosci.* 28, 275–284. (*Uma crítica instrutiva da base sobre a qual os fármacos antipsicóticos são classificados*)

Efeitos colaterais extrapiramidais

Casey, D.E., 1995. Tardive dyskinesia: pathophysiology. In: Bloom, F.E., Kupfer, D.J. (Eds.), *Psychopharmacology: a fourth generation of progress*. Raven Press, New York.

Klawans, H.L., Tanner, C.M., Goetz, C.G., 1988. Epidemiology and pathophysiology of tardive dyskinesias. *Adv. Neurol.* 49, 185–197.

Pisani, A., Bernardi, G., Ding, J., Surmeier, D.J., 2007. Re-emergence of striatal cholinergic interneurons in movement disorders. *Trends Neurosci.* 30, 545–53.

Fármacos antidepressivos

CONSIDERAÇÕES GERAIS

A depressão é afecção psiquiátrica extremamente comum, sobre a qual existem muitas teorias neuroquímicas, e para cujo tratamento são usados vários tipos de fármacos. É um campo no qual o empirismo terapêutico tem aberto caminho, com os conhecimentos de mecanismos tendendo a ficar para trás. Parte da dificuldade reside no fato de que os modelos com animais não conseguem alcançar as alterações do humor que define a afecção humana. Neste capítulo, discutimos os atuais conhecimentos sobre a natureza dessa alteração e descrevemos os principais fármacos usados para tratá-la.

NATUREZA DA DEPRESSÃO

A depressão é o mais comum dos *distúrbios afetivos* (definidos como distúrbios do humor, e não desequilíbrios do pensamento ou da cognição); pode variar de alteração muito leve, beirando a normalidade, até a depressão grave (psicótica), acompanhada de alucinações e delírios. No mundo inteiro, a depressão é importante causa de incapacidade e de morte prematura. Além do risco significativo de suicídio, os indivíduos depressivos têm a probabilidade de morrer de outras causas, como cardiopatia ou câncer. A depressão é uma desordem heterogênea cujos pacientes apresentam um ou mais sintomas centrais e, geralmente, está associada a outras condições psiquiátricas, incluindo ansiedade, distúrbios alimentares e dependência de fármacos.

Os sintomas de depressão incluem componentes emocionais e biológicos. Os sintomas emocionais incluem:

- humor depressivo, ruminação excessiva de pensamento negativo, infelicidade, apatia e pessimismo
- autoestima baixa: sentimentos de culpa, inadequação e sentimento de feiura
- indecisão, perda de motivação
- anedonia, perda da sensação de recompensa.

Os sintomas biológicos incluem:

- retardo do pensamento e da ação
- perda de libido
- distúrbios do sono e perda de apetite.

Há dois tipos distintos de síndrome depressiva, a saber: *depressão unipolar*, na qual as alterações de humor são sempre na mesma direção; e *distúrbio afetivo bipolar*, no qual a depressão se alterna com a mania. A mania é, na maioria dos aspectos, exatamente o oposto, com exuberância, entusiasmo e autoconfiança excessivos, acompanhados de ações impulsivas, combinando-se esses sinais frequentemente com irritabilidade, impaciência e agressividade e, algumas vezes, delírios de grandeza do tipo napoleônico. Como com a depressão, o humor e as ações são impróprios para as circunstâncias.

A depressão unipolar é comumente não familiar (cerca de 75% dos casos), associa-se claramente aos eventos estressantes da vida e, em geral, é acompanhada de sintomas de ansiedade e agitação; esse tipo algumas vezes é denominado

depressão reativa. Outros casos (cerca de 25%, algumas vezes, denominados *depressão endógena*) mostram padrão familiar, não estão relacionados com óbvios estresses externos e têm sintomatologia um tanto diferente. Essa distinção é feita clinicamente, mas há poucas evidências de que os antidepressivos mostrem seletividade significativa entre essas afecções.

A depressão bipolar, que geralmente aparece no início da vida adulta, é menos comum e resulta em depressão e mania oscilando durante período de algumas semanas. Pode ser difícil diferenciar depressão bipolar leve e depressão unipolar. Além disso, os episódios de mania bipolar podem ser confundidos com episódios de psicose (Cap. 45). Há forte tendência hereditária, mas não foram identificados genes de suscetibilidade específicos através de estudos de ligação genética de famílias afetadas ou por comparação entre indivíduos afetados e não afetados.

A depressão não pode ser atribuída à atividade neuronal alterada dentro de somente uma região cerebral. Os estudos de imagens cerebrais indicaram que o córtex pré-frontal, a amígdala e o hipocampo podem estar envolvidos em diferentes componentes dessas desordens.

TEORIAS SOBRE A DEPRESSÃO

TEORIA DAS MONOAMINAS

A principal teoria bioquímica da depressão é a hipótese das monoaminas, que foi primeiramente proposta por Schildkraut em 1965, que afirma que a depressão pode ser causada por déficit funcional de transmissores de monoaminas, norepinefrina e 5-hidroxitriptamina (5-HT), em certos locais do cérebro, enquanto a mania resulta de excesso funcional. Maes & Meltzer (1995) e Manji *et al.* (2001) trazem revisões sobre o estado evolutivo dessa teoria.

A hipótese das monoaminas cresceu originalmente de associações entre os efeitos clínicos de vários fármacos que causam ou amenizam os sintomas de depressão e os seus conhecidos efeitos neuroquímicos sobre transmissão monoaminérgica no cérebro. Essa evidência farmacológica, que é resumida na Tabela 46.1, dá apoio geral à hipótese das monoaminas, embora haja várias anormalidades. Tentativas para obter evidências mais diretas, pelo estudo do metabolismo das monoaminas em pacientes depressivos ou por medida das alterações no número de receptores de monoaminas no tecido cerebral após a morte, tendem a oferecer resultados inconsistentes e equivocados, e a interpretação desses estudos costuma ser problemática porque as alterações descritas não são específicas da depressão. De modo semelhante, a investigação da atividade de vias monoaminérgicas conhecidas (p. ex., as que controlam a liberação de hormônios hipofisários) por meio de testes funcionais em pacientes depressivos também tem resultados ambíguos.

As evidências farmacológicas não possibilitam a distinção clara a ser feita entre as teorias da norepinefrina e da 5-HT para a depressão. Clinicamente, parece que os inibidores da captura da norepinefrina e da 5-HT são igualmente eficazes como antidepressivos (ver adiante), embora pacien-

Tabela 46.1 Evidências farmacológicas que sustentam a hipótese das monoaminas na depressão

Fármaco(s)	Ação principal	Efeito em pacientes depressivos
Antidepressivos tricíclicos	Bloqueiam a captura de NE e de 5-HT	Humor ↑
Inibidores da monoamino-oxidase (MAO)	Aumentam os depósitos de NE e 5-HT	Humor ↑
Reserpina	Inibe o armazenamento de NE e 5-HT	Humor ↓
α-Metiltirosina	Inibe a síntese de NE	Humor ↓ (calmante para pacientes maníacos)
Metildopa	Inibe a síntese de NE	Humor ↓
Eletroconvulsoterapia	Aumenta as respostas do sistema nervoso central à NE e 5-HT?	Humor ↑
Triptofano (5-hidroxitriptofano)	Aumenta a síntese de 5-HT	Humor? ↑ em alguns estudos
Depleção do triptofano	Diminui a síntese de 5-HT	Induz a recidiva em pacientes tratados com ISCSs

5-HT, 5-hidroxitriptamina; NE, norepinefrina; ISCS, inibidor seletivo da captação de serotonina.

tes individualmente possam responder melhor a um ou a outro fármaco.

Outra evidência que suporta a teoria das monoaminas é que os agentes que sabidamente bloqueiam a síntese de norepinefrina ou de 5-HT constantemente revertem os efeitos terapêuticos dos fármacos antidepressivos que atuam seletivamente somente nesses dois transmissores (Tabela 46.1).

Qualquer teoria sobre a depressão tem de levar em conta o fato de os efeitos bioquímicos diretos dos antidepressivos aparecerem muito rapidamente (minutos a horas), enquanto os efeitos antidepressivos levam semanas para se desenvolver. Existe situação semelhante em relação aos antipsicóticos (Cap. 45) e a alguns ansiolíticos (Cap. 43), sugerindo que alterações secundárias adaptativas do cérebro, e não o efeito primário do fármaco, são responsáveis pela melhora clínica. Em lugar de pensar em deficiência de monoaminas como causadora de alterações diretas das atividades dos supostos neurônios “felizes” ou “tristes” no cérebro, devemos pensar nas monoaminas como reguladoras de efeitos tróficos de prazo mais longo, cuja evolução no tempo é paralela às alterações de humor.

Com o avanço dos métodos por neuroimagens para estudo da função dos neurotransmissores no cérebro humano vivo, como foi descrito no Capítulo 36, a nossa compreensão da causa da depressão e como os fármacos podem aliviá-la devem melhorar.

MECANISMOS NEUROENDÓCRINOS

Têm sido feitas várias tentativas para testar o déficit funcional das vias das monoaminas na depressão. Os neurônios hipotalâmicos que controlam a função hipofisária recebem aferências noradrenérgicas e de 5-HT, que controlam a descarga dessas células. As células hipotalâmicas liberam hormônio liberador de corticotrofina (CRH, do inglês, *corticotrophin-releasing hormone*), que estimula as células hipofisárias a secretar hormônio adrenocorticotrófico (ACTH, do inglês, *adrenocorticotrophic hormone*), levando, por sua vez, à secreção de cortisol. A concentração plasmática de cortisol geralmente é elevada nos pacientes depressivos e deixa de responder com a queda normal, quando se administra um esteroide sintético, como a **dexametasona**. Isso formou a base de um teste clínico, o *teste da supressão da dexametasona* (também usado no diagnóstico da síndrome de Cushing; Cap. 32). Outros hormônios no plasma também são afetados; por exemplo, a concentração

de hormônio do crescimento se reduz e a de prolactina aumenta. Embora essas alterações sejam compatíveis com deficiências na transmissão de monoaminas, não são específicas de síndromes depressivas.

O hormônio liberador de corticotrofina distribui-se amplamente no cérebro e tem efeitos comportamentais que são distintos de suas funções endócrinas. Injetado no cérebro de animais de experimentação, o CRH simula alguns efeitos da depressão no homem, tais como diminuição da atividade, perda de apetite e aumento dos sinais de ansiedade. Além disso, as concentrações de CRH no cérebro e no líquido cerebrospinal de pacientes depressivos estão aumentadas. Portanto, a hiperfunção do CRH, bem como a hipofunção das monoaminas, pode associar-se à depressão (Holsboer, 1999). O aumento nos níveis de CRH está associado ao estresse e, em muitos casos, a depressão é precedida por períodos de estresse crônico.

EFEITOS TRÓFICOS E NEUROPLASTICIDADE

Sugere-se que a redução dos níveis do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF, do inglês, *brain-derived neurotrophic factor*) ou o mau funcionamento de seu receptor, TrkB, desempenhem papel importante na patologia dessa condição. O comportamento depressivo, geralmente, está associado à redução da expressão de BDNF, e o tratamento com antidepressivos eleva esses níveis.

Alterações na transmissão glutamatérgica também podem estar envolvidas na depressão. Foi observado que os indivíduos que sofrem de depressão apresentam elevados níveis corticais de glutamato. O tratamento antidepressivo pode reduzir a liberação do glutamato e deprimir a função do receptor NMDA. Os efeitos dos antidepressivos na indução da potencialização de longo prazo (LTP; Cap. 37) nas sinapses glutamatérgicas no hipocampo são complexos — tanto a depressão quanto a facilitação têm sido observadas, e podem ocorrer com a administração de antidepressivos agudamente, portanto questionando a proposta da relevância da resposta terapêutica.

Outra visão (Chaney & Manji, 2004; Duman, 2004; Racagni & Popoli, 2008) é que a depressão maior associa-se à perda neuronal no hipocampo e córtex pré-frontal, e que as terapias antidepressivas de diferentes tipos atuam por inibirem ou realmente reverterem essa perda por estimularem a neu-

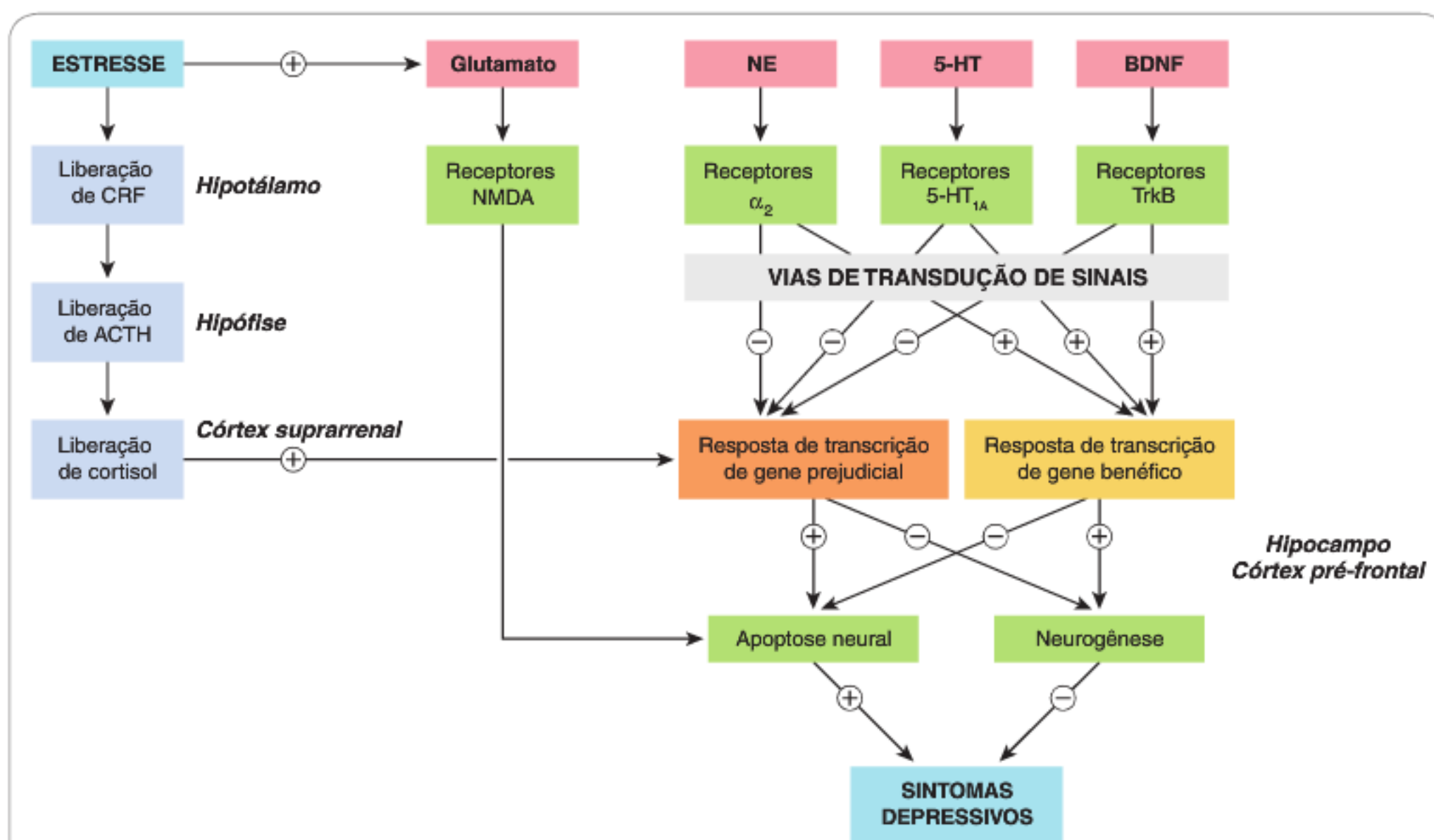


Fig. 46.1 Diagrama simplificado mostrando mecanismos que se acredita estarem envolvidos na fisiopatologia da depressão. As principais vias pró-depressivas envolvem o eixo hipotalâmico-hipofisário-suprarrenal, que é ativado pelo estresse e, por sua vez, potencializa a ação excitotóxica do glutamato, mediada pelos receptores NMDA (Cap. 37) e altera a expressão de genes que promovem apoptose neural no hipocampo e córtex pré-frontal. As vias antidepressivas envolvem as monoaminas norepinefrina (NE) e 5-hidroxitriptamina (5-HT), que atuam sobre os receptores acoplados à proteína G, e o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), que atua sobre o receptor ligado a quinases (TrkB), ativando genes que protegem neurônios contra apoptose e também promovem neurogênese. Para mais detalhes, Chamey & Manji (2004). ACTH, hormônio adrenocorticotrófico; CRF, fator liberador de corticotrofina.

rognese.¹ Essa ideia surpreendente é apoiada por várias linhas de evidências:

- Estudos do cérebro por imagens e *post-mortem* mostram aumento ventricular e encolhimento do hipocampo e do córtex pré-frontal em pacientes depressivos, com perda de neurônios e de glia. Imagens funcionais revelam redução da atividade neuronal nessas regiões.
- Em animais, produz-se o mesmo efeito pelo estresse crônico de vários tipos ou pela administração de glicocorticoides, simulando o aumento da secreção de cortisol na depressão humana. A secreção excessiva de glicocorticoides (síndrome de Cushing; Cap. 32) costuma causar depressão.
- Em animais experimentais, os antidepressivos, ou outros tratamentos, como as eletroconvulsões (ver seção adiante, Terapias de Estimulação Cerebral), promovem neurogênese nessas regiões e (como no homem) restauram a atividade funcional. Impedir a neurogênese hipocampal impede os efeitos comportamentais dos antidepressivos em ratos (Santarelli *et al.*, 2003).

- A 5-HT e norepinefrina, cujas ações são intensificadas por muitos antidepressivos, promovem neurogênese provavelmente através da ativação dos receptores 5-HT_{1A} e dos receptores α₂-adrenérgicos, respectivamente. Esse efeito pode ser mediado pelo BDNF.
- Também foi demonstrado que exercícios podem promover a neurogênese em animais e ser eficaz em alguns pacientes com depressão leve a moderada.

A Figura 46.1 resume os possíveis mecanismos envolvidos. Deve ser enfatizado que essas hipóteses estão longe de estarem comprovadas, mas o diagrama mostra o modo pelo qual esse campo tem progredido desde a formulação da hipótese das monoaminas, sugerindo certa variedade de possíveis alvos para a próxima geração de antidepressivos.²

²Os céticos podem pensar que esses mecanismos, nos quais o glutamato, fatores neurotróficos, monoaminas e esteroides interagem todos para controlar a morte neuronal, a sobrevivência e a plasticidade, estão sendo invocados de maneira tão entusiástica que seriam responsáveis por quase todos os distúrbios neurológicos e psiquiátricos em que se possa pensar, do acidente vascular cerebral à doença de Parkinson e à esquizofrenia. “Estamos deixando de perceber alguma coisa”, podem pensar, “ou essas doenças todas são basicamente a mesma? Se assim for, por que seus efeitos são tão diferentes? Isso é apenas um ‘trem da alegria’ científico ou essa convergência de mecanismos aponta para alguns princípios fundamentais de organização neuronal?” Não temos as respostas, é claro, mas é um campo que vale a pena observar.

¹Neurogênese (Cap. 39) – a formação de novos neurônios a partir de precursores das células-tronco – ocorre em grau significativo no hipocampo do adulto e, possivelmente, em outras partes do cérebro, contradizendo o antigo dogma de que ocorre somente durante o desenvolvimento do cérebro.

Teoria das monoaminas para a depressão



- A teoria das monoaminas, proposta em 1965, sugere que a depressão resulta de transmissão monoaminérgica funcionalmente deficiente (norepinefrina e/ou 5-hidroxitriptamina) no sistema nervoso central.
- A teoria baseou-se na capacidade de os antidepressivos conhecidos (antidepressivos tricíclicos e inibidores da monoamino-oxidase) facilitarem a transmissão monoaminérgica, e de fármacos, como a **reserpina**, causarem depressão.
- Estudos bioquímicos sobre pacientes depressivos não sustentam claramente a hipótese das monoaminas em sua forma simples.
- Resposta anormalmente pequena do cortisol plasmático a esteroides exógenos (teste de supressão da dexametasona) é comum na depressão e pode refletir transmissão de monoaminas defeituosa no hipotálamo.
- Evidências recentes sugerem que a depressão pode associar-se à neurodegeneração e à redução da neurogênese no hipocampo.
- Embora a hipótese das monoaminas em sua forma simples seja insuficiente como explicação de depressão, a manipulação farmacológica da transmissão de monoaminas continua a ser o enfoque terapêutico mais bem-sucedido.
- Enfoques atuais concentram-se em outros mediadores (p. ex., hormônio liberador de corticotrofina), nas vias de transdução de sinais, em fatores de crescimento etc., mas as teorias continuam imprecisas.

Tipos de antidepressivos



- Os principais tipos são:
 - inibidores da captura das monoaminas (antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos da captura da serotonina, inibidores mais recentes de norepinefrina e 5-HT)
 - antagonistas do receptor de monoamina
 - inibidores da monoamino-oxidase (MAO)
- Os inibidores da captura da monoamina atuam por inibir a captura de norepinefrina e/ou 5-HT pelas terminações nervosas monoaminérgicas.
- Os antagonistas do receptor α_2 -adrenérgico podem elevar a liberação de 5-HT indiretamente.
- Os inibidores da MAO inibem uma ou ambas as formas de MAO cerebral, assim aumentando os depósitos citosólicos de norepinefrina e 5-HT nas terminações nervosas. A inibição da MAO do tipo A correlaciona-se à atividade antidepressiva. A maioria não é seletiva; a **moclobemida** é específica para MAO-A.
- Todos os tipos de antidepressivos levam pelo menos 2 semanas para produzir efeitos benéficos, embora seus efeitos farmacológicos ocorram imediatamente, indicando que as alterações adaptativas secundárias são importantes.
- A alteração adaptativa mais consistente vista com diferentes tipos de antidepressivos é a infrarregulação dos receptores adrenérgicos β e α_2 , bem como dos receptores 5-HT₂. Não está claro como isso se relaciona com o efeito terapêutico.
- Evidências recentes sugerem que os antidepressivos podem atuar por aumento da neurogênese no hipocampo e em outras áreas do cérebro.

FÁRMACOS ANTIDEPRESSIVOS

TIPOS DE FÁRMACOS ANTIDEPRESSIVOS

Os antidepressivos caem nas seguintes categorias:

Inibidores da captura de monoaminas

- Inibidores seletivos da captura da serotonina (5-HT) (ISCSs) (p. ex., **fluoxetina**, **fluvoxamina**, **paroxetina**, **sertralina**, **citalopram**, **escitalopram**).
- Antidepressivos tricíclicos (ADTs) clássicos (p. ex., **imipramina**, **desipramina**, **amitriptilina**, **nortriptilina**, **clomipramina**). Esses variam em sua capacidade de inibir a captura de 5-HT e norepinefrina.
- Inibidores mais recentes e misturados da captura da norepinefrina e 5-HT (p. ex., **venlafaxina** [um pouco seletiva para 5-HT, embora menos que os ISCSs], **desvenlafaxina**, **duloxetina**, **milnaciprina**).
- Inibidores da captura da norepinefrina (p. ex., **bupropiona**, **reboxetina**, **atomoxetina**).
- A preparação da erva-de-São-João, cujo principal ingrediente ativo é a hiperforina, tem eficácia clínica semelhante à maioria dos antidepressivos prescritos. É

inibidor fraco da captura, mas também tem outras ações.³

Antagonistas do receptor da monoamina

- Fármacos como a **mirtazapina**, **trazodona**, **mianserina** são não seletivos e inibem uma variedade de receptores, inclusive os receptores α_2 -adrenérgicos e 5-HT. Também apresentam efeito brando sobre a captura de monoaminas.

Inibidores da monoamino-oxidase (IMAOs)

- Inibidores irreversíveis não competitivos (p. ex., **fenelzina**, **tranilcipromina**) que não são seletivos com respeito aos subtipos MAO-A e B.
- Inibidores reversíveis seletivos para MAO-A (p. ex., **moclobemida**).

A Tabela 46.2 resume as principais características desses tipos de fármacos. Recentes atualizações (Bosker *et al.*, 2004;

³Embora relativamente livre de efeitos adversos, a hiperforina ativa o citocromo P450, resultando em perda da eficácia, com sérias consequências, de muitos fármacos importantes, incluindo a ciclosporina, contraceptivos orais, alguns fármacos anti-HIV e anticâncer, e anticoagulantes orais — partindo do princípio de que os fitoterápicos precisam ser utilizados com o mesmo nível de precaução como qualquer outro fármaco.

Tabela 46.2 (cont.) Tipos de antidepressivos e suas características

Tipo e exemplos	Ação(ões)	Efeitos adversos	Risco de superdosagem	Farmacocinética	Observações
Inibidores da captura de monoaminas					
(1) ISCSs	Todos altamente seletivos para 5-HT	Náuseas, diarreia, agitação, insônia, anorgasmia Inibem metabolismo de outros fármacos e, portanto, risco de interações	Baixo risco de superdosagem, mas não devem ser usados em combinação com inibidores da MAO	—	—
Fluoxetina	Como acima	Como acima	Como acima	$t_{1/2}$ longa (24-96 h)	—
Fluvoxamina	Como acima	Como acima	Como acima	$t_{1/2}$ 18–24 h	Menos náuseas do que com outros ISCSs
Paroxetina	Como acima	Como acima	Como acima	$t_{1/2}$ 18–24 h	Reação de abstinência
Citalopram	Como acima	Como acima	Como acima	$t_{1/2}$ 24–36 h	—
Escitalopram	Como acima	Como acima	Como acima	$t_{1/2}$ 24–36 h	Isômero S ativo do citalopram Menos efeitos adversos relatados
Sertralina	Como acima	Como acima	Como acima	$t_{1/2}$ 24–36 h	—
(2) Grupo ADTs clássicos					
	Inibição da captura de NE/5-HT	Sedação Efeitos anticolinérgicos (boca seca), constipação, visão embaçada, retenção urinária etc.) Hipotensão postural Crises convulsivas Impotência Interação com depressores do SNC (especialmente álcool, inibidores da MAO)	Arritmias ventriculares Alto risco em combinação com depressores do SNC	—	Antidepressivos de “primeira geração”, ainda amplamente usados, embora compostos recentes geralmente tenham menos efeitos adversos e baixo risco com superdosagem
Imipramina	Não seletiva Convertida em desipramina	Como acima	Como acima	$t_{1/2}$ 4–18 h	—
Desipramina	Seletiva para NE	Como acima	Como acima	$t_{1/2}$ 12–24 h	—
Amitríptilina	Não seletiva	Como acima	Como acima	$t_{1/2}$ 12–24 h; convertida em nortríptilina	Amplamente usada, e também para a dor neuropática (Cap. 41)
Nortríptilina	Seletiva para NE (levemente)	Como acima	Como acima	$t_{1/2}$ longo 24-96 h	Longa duração, menos sedativa
Clomipramina	Não seletiva	Como acima	Como acima	$t_{1/2}$ 18–24 h	Também usada em distúrbios de ansiedade
(3) Outros inibidores da captura de NE/5-HT					
Venlafaxina	Inibidor fraco e não seletivo da captura de NE/5-HT Também efeitos não seletivos de bloqueio de receptores	Como ISCSs Efeitos de retirada comuns e problemáticos se houver omissão de doses	Segura em superdosagem	$t_{1/2}$ curto (~5 h) Convertida em desvenlafaxina, que inibe a captura de NE	Supostamente de ação mais rápida que os outros antidepressivos e de melhor eficácia em pacientes “resistentes ao tratamento” Geralmente classificada como bloqueador não seletivo de captura de NE/5-HT, embora dada <i>in vitro</i> mostre seletividade por 5-HTT

Duloxetine	Potente inibidor não seletivo de NE/5-HT Sem ação sobre os receptores de monoaminas	Menos efeitos adversos do que a venlafaxina Sedação, tonturas, náuseas Disfunção sexual	Ver os ISCSs anteriores	$t_{1/2}$ ~14 h	Também usada no tratamento de incontinência urinária (Cap. 28) e em distúrbios de ansiedade
Milnaciprina	Seletiva para NE (levemente)	Menos que os ADTs	Ver os ISCSs anteriores	$t_{1/2}$ ~8 h	Ao contrário dos ISCSs, não reduz a função sexual
Erva de São João (princípio ativo: hiperforina)	Discreta inibição não seletiva da captura de NE/5-HT Também efeitos bloqueadores não seletivos de receptores	Poucos efeitos adversos relatados Risco de interações medicamentosas em razão de aumento do metabolismo do fármaco (p. ex., perda de eficácia de ciclosporina, antidiabéticos etc.)		$t_{1/2}$ ~12 h	Disponível em forma de extrato vegetal integral Semelhante a outros antidepressivos, com menores efeitos adversos agudos, mas com risco de interações medicamentosas importantes
Inibidores seletivos da NE					
Bupropiona	Inibidor seletivo da captura de NE sobre 5-HT, mas também inibe a captura de dopamina Convertida em metabólitos ativos (p. ex., radafaxina)	Cefaleia, boca seca, agitação, insônia	Crises convulsivas em altas doses	$t_{1/2}$ ~12 h Meia-vida plasmática ~20h	Usada principalmente na depressão associada à ansiedade Formulação de liberação lenta usada para tratar a dependência de nicotina (Cap. 48)
Maprotilina	Inibidor seletivo da captura da NE	Como ADTs; sem vantagens significativas	Como ADTs	$t_{1/2}$ longa ~40 h	Sem vantagens significativas sobre ADTs
Reboxetina	Inibidor seletivo da captura de NE	Tontura Insônia Efeitos anticolinérgicos	Efeitos anticolinérgicos (baixo risco de arritmias cardíacas)	$t_{1/2}$ ~12 h	Mais segura e menos efeitos adversos do que os ADTs Atualmente, a atomoxina é usada principalmente para o tratamento de ADHD (Cap. 47)
(4) Antagonistas do receptor da monoamina					
Mirtazapina	Bloqueia os receptores α_2 , 5-HT _{2c} e 5-HT ₃	Boca seca Sedação Ganho de peso	Sem interações medicamentosas importantes	$t_{1/2}$ 20–40 h	Relata-se que tem início de ação mais rápido que os outros antidepressivos
Trazodona	Bloqueia 5-HT _{2A} e 5-HT _{2C} e também os receptores H ₁ Fraco inibidor da captura de 5-HT (aumenta a liberação de NE/5-HT)	Sedação Hipotensão Disritmias cardíacas	Segura na superdosagem	$t_{1/2}$ 6–12 h	Nefazodona é semelhante

Table 46.2 (cont.) Tipos de antidepressivos e suas características

Tipo e exemplos	Ação(ões)	Efeitos adversos	Risco de superdosagem	Farmacocinética	Observações
Mianserina	Bloqueia os receptores α_1 , α_2 , 5-HT _{2A} e H ₁	Efeitos antimuscarínicos e cardiovasculares mais leves que os dos ADTs Agranulocitose, anemia falciforme	—	$t_{1/2}$ 10–35 h	Necessário hemograma nos estágios iniciais do uso
Inibidores da MAO					
Inibem MAO-A e/ou MAO-B Compostos mais antigos têm duração de ação longa em razão de ligação covalente com enzima					
Fenelzina	Não seletiva	“Reação ao queijo” em alimentos que contém tiramina (ver texto) Efeitos adversos anticolinérgicos Hipotensão Insônia Ganho de peso Lesão hepática (rara)	Muitas interações (ADTs, opioides, fármacos simpatomiméticos) — risco de hipertensão grave devido à “reação ao queijo”	$t_{1/2}$ 1–2 h Longa duração de ação por ligar-se de forma irreversível	—
Tranilcipromina	Não seletiva	Como a fenelzina	Como a fenotiazina	$t_{1/2}$ 1–2 h Longa duração de ação por ligar-se de forma irreversível	—
Isocarboxazida	Não seletiva	Como a fenelzina	Como a fenotiazina	Longo $t_{1/2}$ ~36 h	—
Moclobemida	Seletiva para MAO-A Ação curta	Náusea, insônia, agitação	As interações são menos graves que com outros inibidores da MAO; não foram relatadas “reações ao queijo”	$t_{1/2}$ 1–2 h	Alternativa mais segura que aos primeiros inibidores da MAO

5-HT, 5-hidroxitriptamina; ADHD, transtorno do déficit de atenção com hiperatividade; SNC, sistema nervoso; MAO, monoamino-oxidase; NE, norepinefrina; ISCS, inibidor seletivo da captação de serotonina; ADTs, antidepressivos tricíclicos.

Tabela 46.3 Modelos animais utilizados para o estudo da depressão

Modelo	Descrição
Teste do nado forçado (teste de Porsolt)	Modelo clássico para a eficácia de um antidepressivo. Os roedores são colocados em um contêiner de água sem saída em duas ocasiões. No segundo teste, os antidepressivos agudos aumentam o comportamento de escape. Fornece uma boa avaliação da eficácia de antidepressivos monoaminérgicos. Os efeitos são observados após o tratamento agudo, ao contrário dos efeitos tardios observados em humanos.
Teste do nado modificado	O mesmo teste básico como anteriormente, porém separa o comportamento de nadar do de escalar para dissociar entre atividade serotoninérgica e catecolaminérgica.
Teste de suspensão pela cauda	Primariamente utilizado para camundongos. O animal é suspenso a partir da cauda e cronometra-se o tempo no qual o animal apresenta postura imóvel.
Desamparo aprendido	Os roedores são expostos a um choque inescapável nas patas resultando na falha de uma subsequente fuga quando possível. Os antidepressivos aumentam o número de fugas após o condicionamento. Os efeitos agudos com antidepressivos são observados, porém nem todos os animais desenvolvem resposta.
Bulbectomia olfatória	A remoção dos bulbos olfativos em ratos causa alterações comportamentais e neuroquímicas que refletem os sintomas observados em indivíduos depressivos. Respondem ao tratamento crônico com antidepressivos.
Privação materna	Os filhotes são removidos por curtos períodos no pós-natal imediato, o que altera o comportamento materno em relação à prole. Os filhotes passam a desenvolver um fenótipo que expressa alterações comportamentais, neurológicas e bioquímicas que refletem os aspectos da depressão. Nem todos os animais desenvolvem essas mudanças.
Estresse crônico leve	Os animais são submetidos a uma sequência de fatores de estresse por um período inferior a 14 dias. O fator de estresse varia a cada dia, formando um período de estresse crônico imprevisível. Os animais desenvolvem uma variedade de alterações comportamentais, neuroquímicas e bioquímicas que refletem os sintomas observados na depressão. Respondem ao tratamento crônico com antidepressivos.

Pacher & Kecseti, 2004; Stahl, 2008) fornecem mais detalhes. Também deve ser feita menção da eletroconvulsoterapia (ECT), terapia eletromagnética, estimulação cerebral profunda e estimulação vaga, que são eficazes e, geralmente, atuam mais rapidamente que os antidepressivos (ver tópico a seguir).

TESTE DE FÁRMACOS ANTIDEPRESSIVOS

MODELOS ANIMAIS

O progresso em revelar os mecanismos neuroquímicos é, como em tantas áreas da psicofarmacologia, limitado pela falta de bons modelos animais da afecção clínica. Não há afecção animal conhecida correspondente à afecção hereditária da depressão no homem, mas foram descritos vários procedimentos que produzem em animais estados comportamentais (retraimento da interação social, perda de apetite, redução da atividade motora etc.) típicos da depressão humana (ver Tabela 46.3 e revisão por Cryan & Slattery, 2007). A utilização de camundongos geneticamente modificados para mimetizar diferentes aspectos dessa alteração pode fornecer modelos interessantes (Gardier, 2009). Entretanto, a similaridade desses modelos animais à depressão humana é questionável.

TESTES EM SERES HUMANOS

Clinicamente, o efeito dos antidepressivos geralmente é medido por escala de classificação subjetiva, como a Escala de Hamilton, com 17 itens. A depressão clínica assume muitas formas, e os sintomas variam entre os pacientes e com o passar do tempo. A quantificação, portanto, é difícil, e os muitos ensaios clínicos com antidepressivos, em geral, mostram efeitos um tanto fracos depois de se levar em conta grandes respostas ao placebo. Também há elevado grau de variação individual, sendo que 30%-40% dos pacientes deixam de mostrar melhora, possivelmente em razão de fatores genéticos (ver adiante, Eficácia Clínica).

MECANISMO DE AÇÃO DOS ANTIDEPRESSIVOS

ALTERAÇÕES ADAPTATIVAS CRÔNICAS

Devido à discrepância entre o rápido início dos efeitos neuroquímicos dos fármacos antidepressivos e do início demorado de seus efeitos antidepressivos, têm-se realizado esforços para determinar se os benefícios terapêuticos ocorrem devido a lentas alterações adaptativas induzidas pela exposição crônica a esses fármacos (Racagni & Popoli, 2008).

Esse enfoque levou à descoberta de que certos receptores de monoaminas, em particular os receptores β_1 e α_2 -adrenérgicos, são consistentemente infrarregulados após o tratamento crônico com antidepressivos e, em alguns casos, também pela terapia eletroconvulsiva. Isso pode ser demonstrado em animais de experimentação pela redução no número de sítios de ligação, bem como pela redução da resposta funcional aos agonistas (p. ex., estimulação da formação de AMPc pelos agonistas dos receptores β -adrenérgicos). Provavelmente, também ocorre infrarregulação no homem, visto que as respostas endócrinas à clonidina, agonista dos receptores α_2 -adrenérgicos, são reduzidas pelo tratamento em longo prazo com antidepressivos. No entanto, a relevância desses achados, quanto à resposta antidepressiva, não está clara. A perda de receptores β -adrenérgicos, como fator para amenizar a depressão, não se encaixa confortavelmente na teoria, porque os antagonistas dos receptores β -adrenérgicos não são antidepressivos.

Em relação à administração aguda, deveríamos esperar a inibição da captura da 5-HT (p. ex., pelo ISCS) para elevar o nível de 5-HT na sinapse, através da inibição da captura deste para o terminal neural. Entretanto, foi observado que o aumento nos níveis de 5-HT sinápticos é menor que o esperado. Isso ocorre em razão da ativação aumentada de 5-HT_{1A} nos receptores do soma e os dendritos dos neurônios da rafe inibem esses neurônios e, assim, reduzem a liberação de 5-HT (Fig. 46.2A), anulando, em certa medida, seu efeito inibitório sobre a captação de 5-HT para o interior dos terminais nervosos. Em um tratamento prolongado com esses fármacos, a elevação dos níveis de 5-HT na região somatodendrítica des-

sensibiliza os receptores 5-HT_{1A} reduzindo seu efeito inibitório sobre a liberação de 5-HT pelos terminais nervosos.

A necessidade de dessensibilizar os receptores 5-HT_{1A} somatodendríticos poderia explicar o lento início da ação antidepressiva dos inibidores de captura de 5-HT . Em vez de reduzir a função do receptor pela dessensibilização, deveria ser possível produzir o mesmo efeito simplesmente bloqueando os receptores com um agonista. O **pindolol**, um bloqueador não seletivo de receptores β -adrenérgicos, que também

possui afinidade para os receptores 5-HT_{1A} , foi utilizado juntamente com inibidores de captura de 5-HT para acelerar o início da ação antidepressiva (Ballasteros & Callado, 2004). Entretanto, fármacos com antagonismo combinado a 5-HT_{1A} e propriedades de ISCS foram desenvolvidos, mas não se mostraram eficazes em humanos, talvez devido ao fato de bloquearem tanto os autorreceptores 5-HT_{1A} quanto os receptores pós-sinápticos 5-HT_{1A} , sendo este último efeito mascarador dos efeitos benéficos do primeiro.

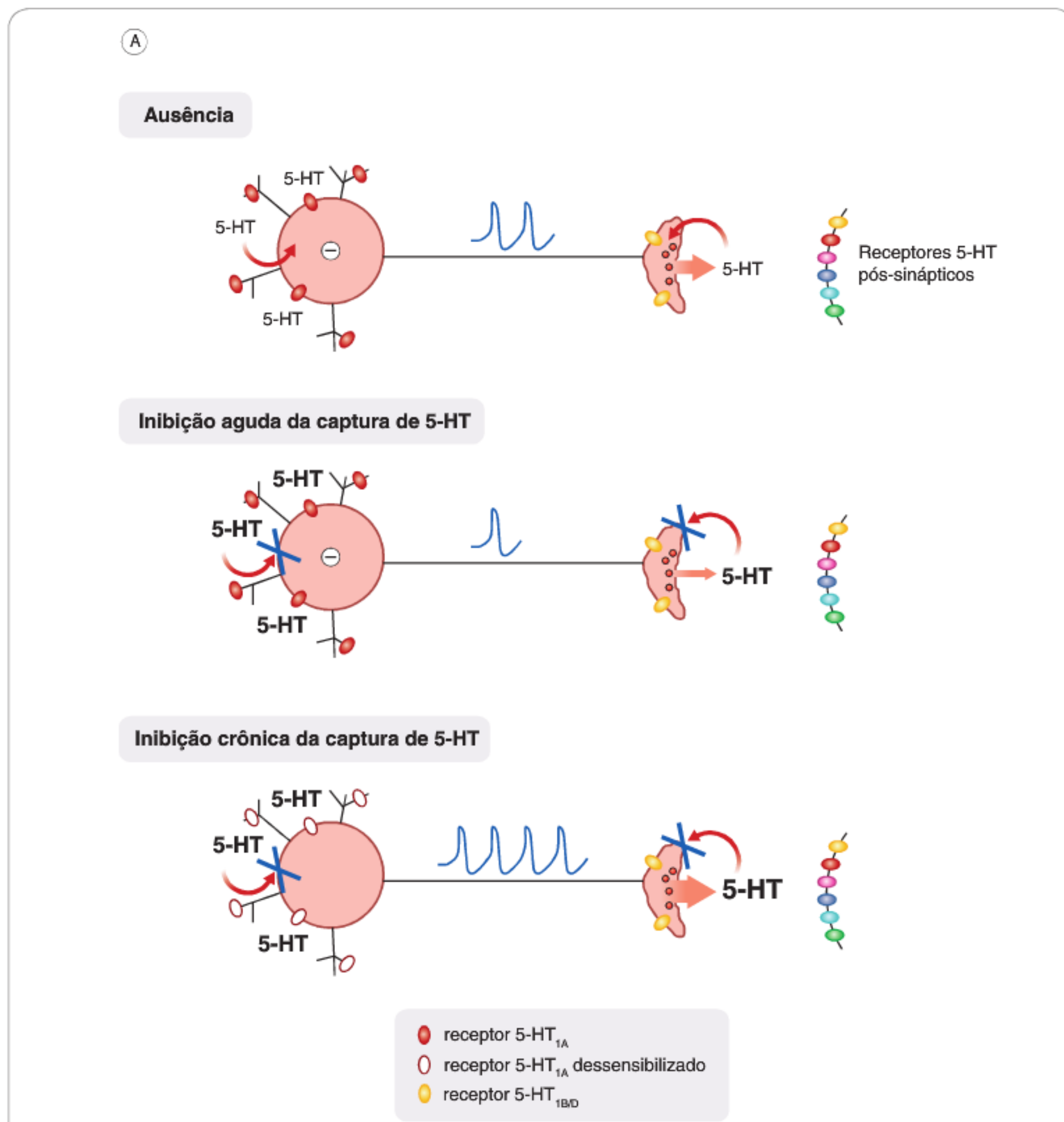


Fig. 46.2 Controle da liberação de 5-HT. [A] A liberação de 5-HT é controlada pela ação inibitória de 5-HT sobre os receptores somatodendríticos 5-HT_{1A} . A inibição aguda da captação de 5-HT resulta no aumento nos níveis extracelulares de 5-HT , porém isso aumenta a inibição somatodendrítica mediada pelos receptores 5-HT_{1A} e, portanto, os níveis sinápticos de 5-HT não aumentam tanto quanto o esperado. Os receptores 5-HT_{1A} eventualmente dessensibilizam-se, resultando na redução da inibição e consequente aumento da liberação de 5-HT . [B] A liberação de 5-HT é controlada tanto pela ação excitatória da norepinefrina (NE) nos receptores somatodendríticos α_1 -adrenérgicos quanto pela ação inibitória sobre os receptores α_2 -adrenérgicos nas terminações nervosas serotoninérgicas. O bloqueio dos receptores α_2 -adrenérgicos nos neurônios noradrenérgicos (não mostrado) aumenta a liberação de norepinefrina, resultando em posterior excitação dos neurônios serotoninérgicos, enquanto o bloqueio dos receptores α_2 -adrenérgicos nos neurônios serotoninérgicos remove a inibição pré-sináptica, resultando, portanto, no aumento da liberação de 5-HT . (Cont. na outra página)

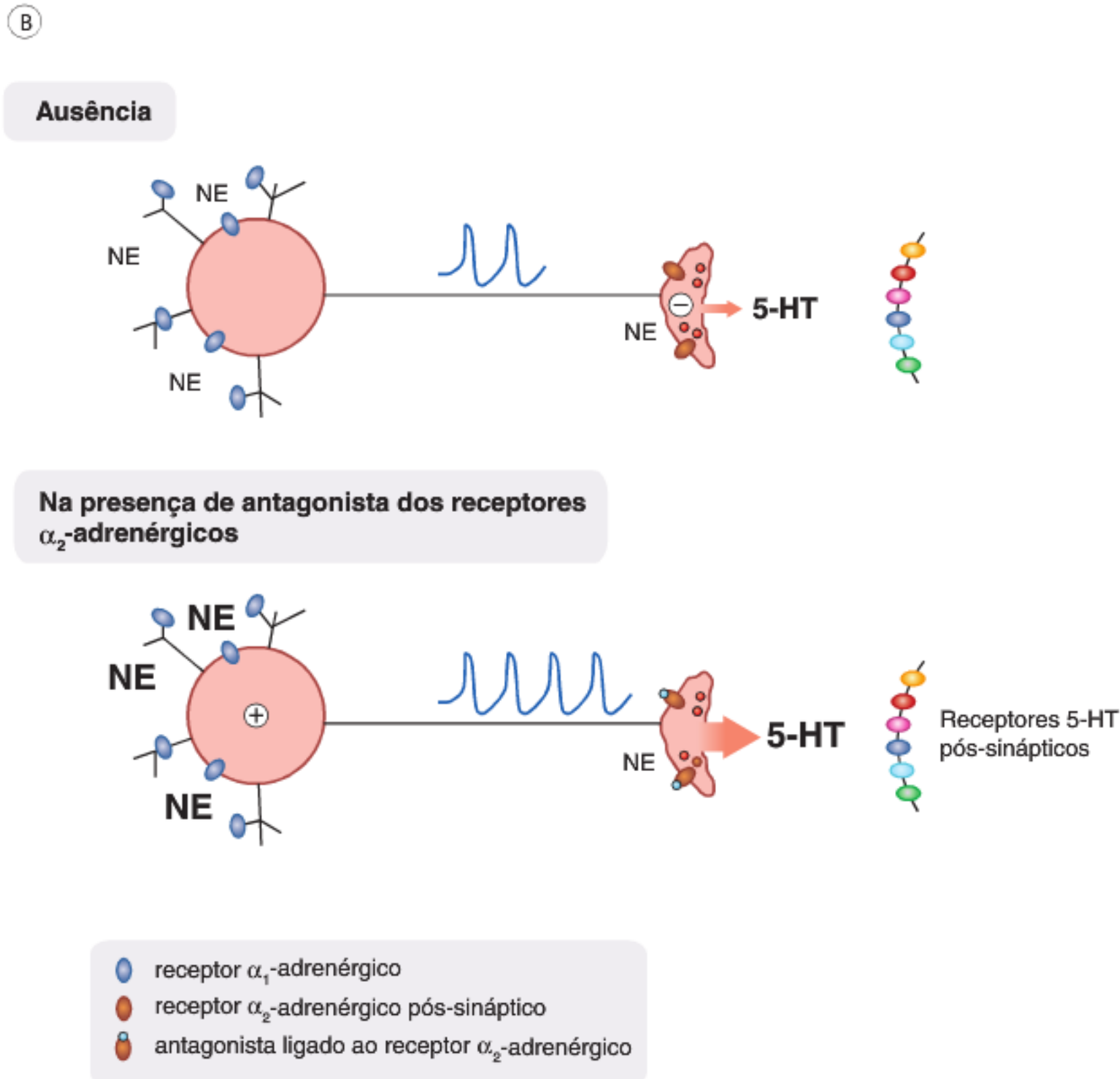


Fig. 46.2 cont.

CONTROLE NORADRENÉRGICO DA LIBERAÇÃO DE 5-HT

O bloqueio dos autorreceptores pré-sinápticos α_2 nas terminações nervosas noradrenérgicas ao longo do SNC reduzirá o mecanismo de retroalimentação negativa da liberação de norepinefrina e, portanto, aumentará a liberação futura de norepinefrina (Caps. 14 e 36). Além disso, os antagonistas dos receptores α_2 -adrenérgicos podem, indiretamente, aumentar a liberação de 5-HT. Isso pode ocorrer de diversas maneiras (Fig. 46.2B):

- bloqueio dos heterorreceptores α_2 nas terminações nervosas que contêm 5-HT
- bloqueio dos autorreceptores α_2 nas terminações nervosas noradrenérgicas que inervam os corpos celulares de neurônios que contêm 5-HT na rafe dorsal. A liberação elevada de norepinefrina irá ativar os receptores pós-sinápticos α_1 nos neurônios que contêm 5-HT, aumentando sua potência de ativação de ação e, consequentemente, aumentando a liberação de 5-HT.

O efeito de um antagonista de receptor α_2 -adrenérgico sobre a norepinefrina sináptica e sobre os níveis de 5-HT seria rápido no início, e portanto essas mudanças, de alguma forma, devem induzir outras respostas adaptativas mais lentas que dariam origem ao demorado desenvolvimento do efeito dos antidepressivos.

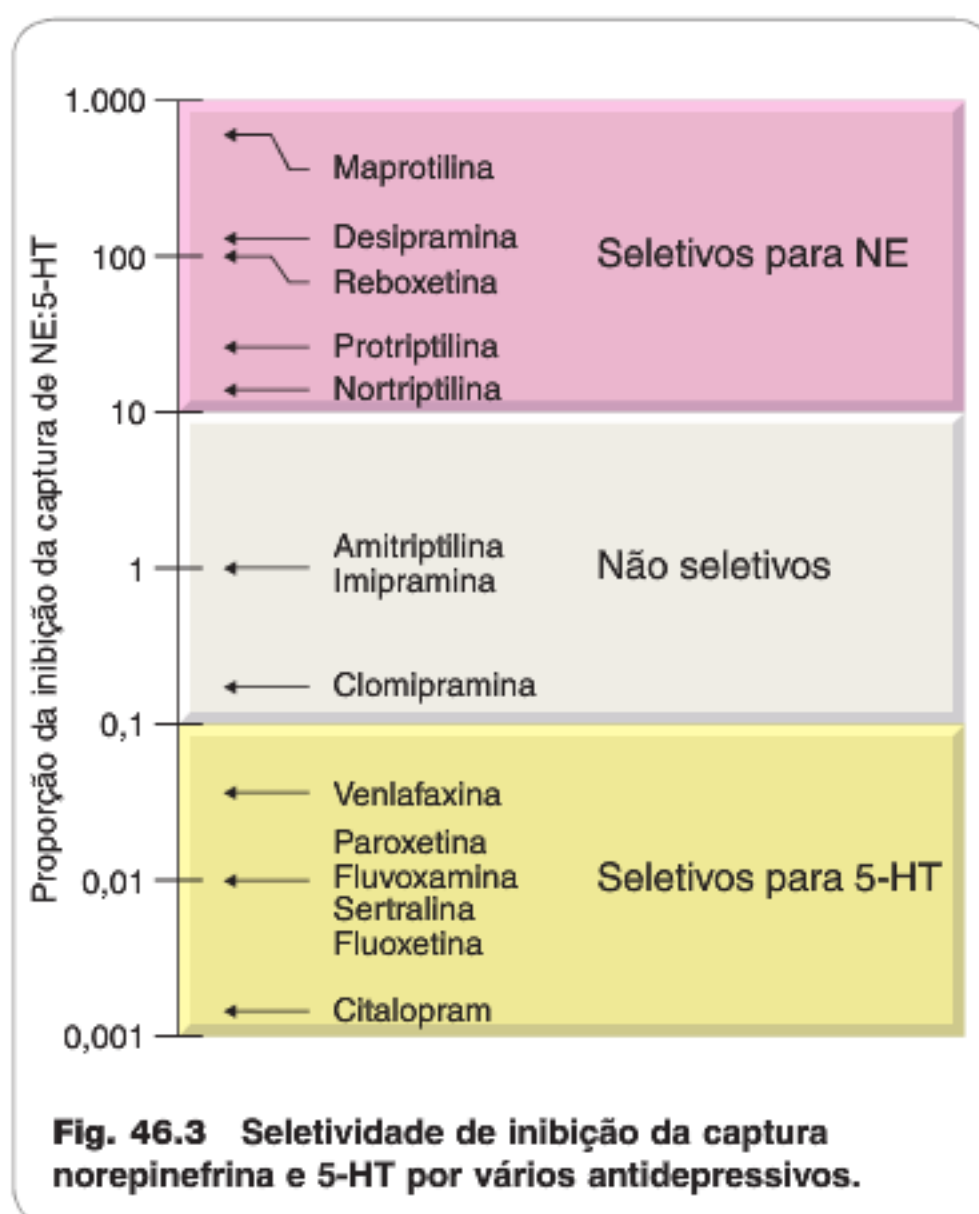
EXPRESSÃO GÊNICA E NEUROGÊNESE

Mais recentemente, o principal interesse encontra-se nas vias de sinalização intracelular, alterações na expressão gênica e sobre a neurogênese. Tem sido dada muita atenção sobre como os antidepressivos poderiam ativar o fator de transcrição CREB, uma proteína de ligação ao elemento de resposta relacionado ao AMPc (Cap. 48). O papel de outros fatores transcricionais, como os da família Fos e NF- κ B, foram estudados menos exaustivamente. Como descrito anteriormente, muitos fármacos antidepressivos parecem promover a neurogênese no hipocampo, um mecanismo que poderia ser responsável pelo lento desenvolvimento do efeito terapêutico. O papel do aumento da norepinefrina sináptica e dos níveis de 5-HT na indução de alterações na expressão gênica e na neurogênese, e o mecanismo envolvido, ainda precisam ser esclarecidos.

INIBIDORES DA CAPTURA DE MONOAMINA

INIBIDORES SELETIVOS DA CAPTURA DE 5-HIDROXITRIPTAMINA

Os fármacos desse tipo (geralmente denominados *inibidores seletivos da captura de serotonina* ou ISCSs) incluem a **fluoxetina**, **fluvoxamina**, **paroxetina**, **citalopram**, **escitalopram** e **sertralina** (Tabela 46.2). Eles são o grupo de fármacos antidepressivos mais comumente prescrito. Assim como apre-



sentam seletividade em relação à captura da 5-HT sobre a da norepinefrina (Fig. 46.3), são menos propensos a causar efeitos adversos colinérgicos que os ADTs e apresentam menor risco de superdosagem. Em contraste com os IMAOs, não causam "reações ao queijo". São tão eficazes quanto os ADTs e os IMAOs no tratamento de depressão de grau moderado, porém provavelmente menos eficazes que os ADTs no tratamento da depressão grave. Também são utilizados para o tratamento de distúrbios de ansiedade (Cap. 43).

Alguns pacientes podem responder mais favoravelmente a um ISCS que outro. Isso pode refletir outras propriedades farmacológicas de cada fármaco individual, já que nenhum é desprovido de ações próprias. A fluoxetina apresenta atividade antagonista 5-HT_{2C}, propriedade que compartilha com outros antidepressivos não ISCS, como a **mirtazapina**. Dessa forma, pode também contribuir para seu efeito terapêutico no tratamento de anorexia e bulimia. A sertralina é inibidor fraco da captura de dopamina. O escitalopram é o isômero S do citalopram racêmico. Não apresenta a atividade anti-histamínica e a capacidade inibitória de CYP2D6 do isômero R.

Aspectos farmacocinéticos

Os ISCSs são bem absorvidos, e a maioria possui meia-vida plasmática de 18-24 horas (a fluoxetina atua por mais tempo: 24-96 h). O atraso de 2-4 semanas antes de o efeito terapêutico começar é semelhante ao observado com outros antidepressivos. A paroxetina e a fluoxetina não são utilizadas em combinação com os ADTs por receio de aumentar a toxicidade dos ADTs, já que inibem o metabolismo hepático através da interação com CYP2D6.

Efeitos adversos

Os efeitos adversos comuns incluem náusea, anorexia, insônia, perda da libido e frigidez.⁴ Alguns desses efeitos

Inibidores seletivos da recaptura de serotonina (ISCSs)



- Exemplos incluem **fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, citalopram, escitalopram**.
- As ações dos antidepressivos são semelhantes em eficácia e tempo de duração às dos ADTs.
- A toxicidade aguda (especialmente a cardiotoxicidade) é menor que a dos IMAOs ou ADTs, portanto, reduz-se o risco na superdosagem.
- Os efeitos adversos incluem náuseas, insônia e disfunção sexual. Os ISCSs são menos sedativos e têm menor quantidade de efeitos adversos antimuscarínicos que os ADTs mais antigos.
- Não provocam reações alimentares, mas pode ocorrer a perigosa "reação da serotonina" (hipertermia, rigidez muscular, colapso cardiovascular) se administrados com IMAO.
- Há preocupação sobre o uso de ISCSs em crianças e adolescentes em razão dos relatos de aumento dos pensamentos suicidas no início do tratamento.
- Usados também para algumas indicações psiquiátricas, por exemplo, ansiedade.

adversos são resultantes do aumento da estimulação dos receptores 5-HT pós-sinápticos, como resultado de os fármacos aumentarem os níveis extracelulares de 5-HT. Isso pode ser tanto estimulação do tipo de receptor errado de 5-HT (p. ex., receptores 5-HT₂, 5-HT₃ e 5-HT₄), quanto estimulação do mesmo receptor que fornece o benefício terapêutico (p. ex., receptores pós-sinápticos 5-HT_{1A}), porém na região cerebral errada (i. e., o aumento da estimulação dos receptores de 5-HT pode resultar tanto em respostas terapêuticas quanto adversas).

Em combinação com IMAOs ou ISCSs podem causar a "síndrome da serotonina", caracterizada por tremores, hipertermia e colapso cardiovascular, que podem levar à morte.

Existem relatos de aumento de agressão, e ocasionalmente violência, em pacientes tratados com fluoxetina, porém isso não foi confirmado em estudos controlados. A utilização dos ISCSs não é recomendada para o tratamento de depressão em crianças com idade inferior a 18 anos, nas quais a eficácia é duvidosa e os efeitos adversos, incluindo excitação, insônia e agressão nas primeiras semanas de tratamento, podem ocorrer. A possibilidade de maior tendência suicida é preocupante nessa faixa etária (ver adiante).

Apesar das aparentes vantagens dos inibidores de captura de 5-HT sobre os ADTs em termos de efeitos adversos, os resultados combinados de muitos testes mostrou pequena diferença, no geral, em termos de aceitação do paciente (Song *et al.*, 1993; Cipriani *et al.*, 2009).

Os inibidores da captura da 5-HT são utilizados para uma variedade de outros distúrbios psiquiátricos, assim como para depressão, incluindo ansiedade e transtorno obsessivo-compulsivo (Cap. 43).

ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS

Os antidepressivos tricíclicos (ADTs; **imipramina, desipramina, amitriptilina, nortriptilina, clomipramina**) ainda são amplamente utilizados. Estão, contudo, longe do ideal na prática, e foi a necessidade de fármacos que atuem mais rápida e confiavelmente, que produzam menor quantidade de efeitos adversos e sejam menos prejudiciais na superdosagem que levou à introdução de inibidores da captura de 5-HT mais modernos e outros antidepressivos.

⁴Portanto, controversamente, os ISCSs podem ser utilizados no tratamento de ejaculação precoce.

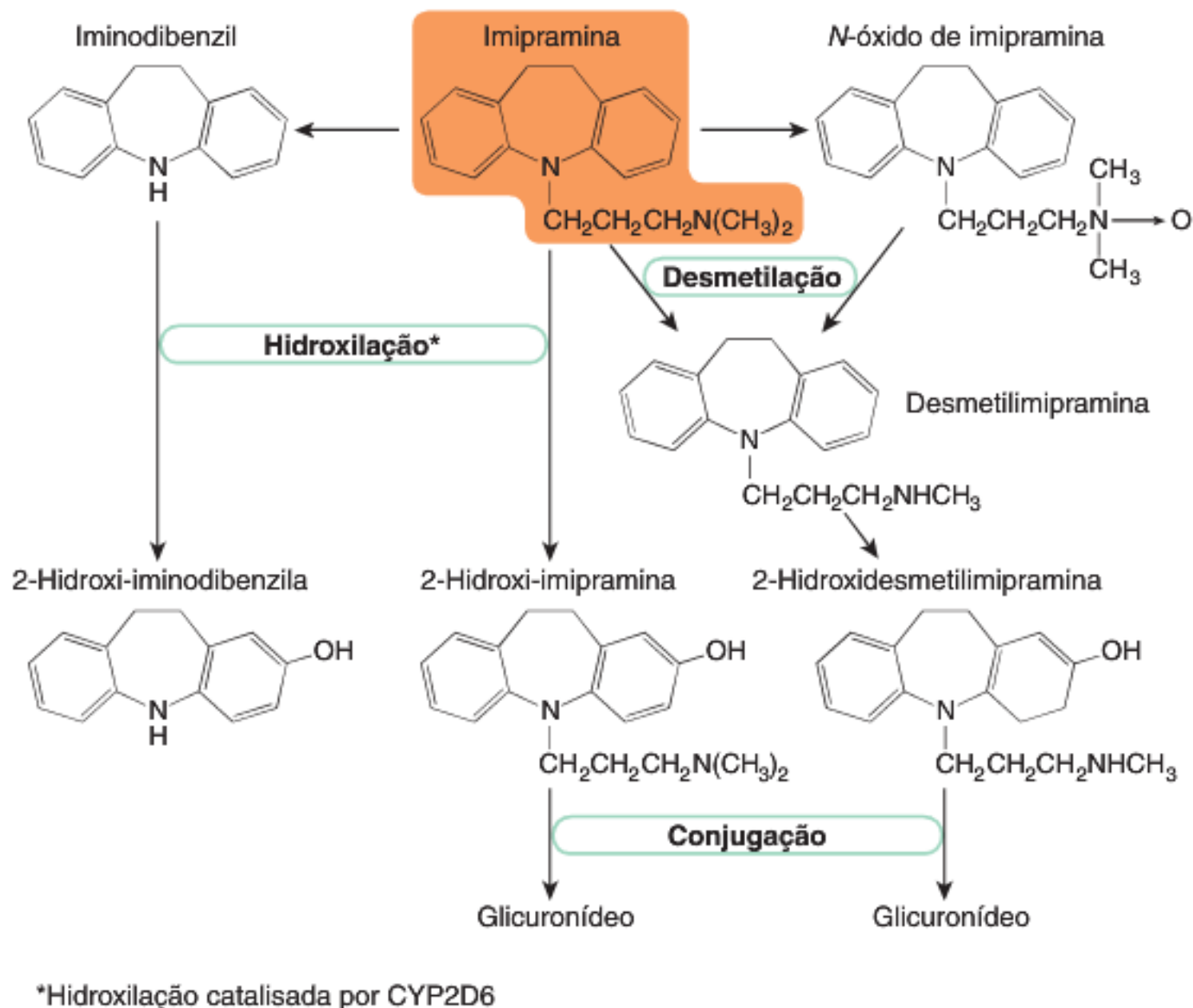


Fig. 46.4 Metabolismo da imipramina, que é típico do de outros antidepressivos tricíclicos. A enzima de hidroxilação, CYP2D6, está sujeita a polimorfismo genético, que pode ser responsável por variação individual em resposta aos antidepressivos tricíclicos (Cap. 11).

Os ADTs têm estrutura estreitamente relacionada com a dos fenotiazínicos (Cap. 45) e foram inicialmente sintetizados (em 1949) como antipsicóticos em potencial. Vários são aminas terciárias, com dois grupos metila fixados ao átomo básico de nitrogênio. São desmetilados bem rapidamente *in vivo* (Fig. 46.4) às aminas secundárias correspondentes (p. ex., imipramina para desipramina, amitriptilina para nortriptilina), que são, elas próprias, ativas e podem ser administradas como fármacos por si mesmas. Outros derivados tricíclicos com estruturas de ligações um pouco modificadas incluem a **doxepina**. As diferenças farmacológicas entre esses fármacos não são muito grandes e relacionam-se principalmente com seus efeitos adversos, que são discutidos adiante.

Os ADTs também são usados para tratar dor neuropática (Cap. 41).

Mecanismo de ação

Como foi discutido anteriormente, o principal efeito imediato dos ADTs é bloquear a captura das aminas pelas terminações nervosas, por competição pelo sítio de ligação do transportador de aminas (Cap. 14). A maioria dos ADTs inibe a captura de norepinefrina e de 5-HT (Fig. 46.3), mas tem muito menos efeito sobre a captura de dopamina. Sugere-se que a melhora dos sintomas emocionais reflita principalmente aumento na transmissão mediada por 5-HT, enquanto o alívio dos sintomas biológicos resulte da facilitação da transmissão noradrenérgica. A interpretação torna-se difícil pelo fato de os principais metabólitos dos ADTs possuírem considerável atividade farmacológica (em alguns casos mais que a do fármaco de origem) e costumarem diferir do fármaco de origem com respeito à sua seletividade pela norepinefrina/5-HT (Tabela 46.4).

Além de seus efeitos sobre a captura de aminas, a maioria dos ADTs afeta outros receptores, incluindo os receptores colinérgicos muscarínicos, os receptores de histamina e os

Tabela 46.4 Inibição da captura neuronal de noradrenalina e de 5-HT por antidepressivos tricíclicos e de seus metabólitos

Fármaco/metabólito	Captação de NA	Captação de 5-HT
Imipramina	+++	++
Desmetilimipramina (DMI)	++++	+
Hidroxi-DMI	+++	-
Clomipramina (CMI)	++	+++
Desmetil-CMI	+++	+
Amitriptilina (AMI)	++	++
Nortriptilina (desmetil-AMI)	+++	++
Hidroxinortriptilina	++	++

receptores de 5-HT. Os efeitos antimuscarínicos dos ADTs não contribuem para seus efeitos antidepressivos, mas são responsáveis por vários efeitos adversos.

Efeitos adversos

Em indivíduos não depressivos, os ADTs causam sedação, confusão e falta de coordenação motora. Esses efeitos ocorrem também nos pacientes com depressão nos primeiros dias de tratamento, mas tendem a ir desaparecendo em 1-2 semanas, quando se desenvolve o efeito antidepressivo.

Os antidepressivos tricíclicos produzem alguns efeitos adversos problemáticos, principalmente em razão da interferência no controle autonômico.

Os efeitos atropínicos incluem boca seca, visão embaçada, constipação e retenção urinária. Esses efeitos são pronunciados com a amitriptilina e muito mais fracos com a desipramina. Ocorre hipotensão postural com os ADTs. Isso pode parecer anômalo para fármacos que aumentam a transmissão adrenérgica e possivelmente resulta de um efeito sobre a transmissão adrenérgica no centro vasomotor bulbar. O outro efeito adverso comum é a sedação, e a longa duração de ação significa que o desempenho diurno costuma ser afetado por sonolência e dificuldade para se concentrar.

Os ADTs, particularmente em superdosagem, podem causar arritmias ventriculares associadas ao prolongamento do intervalo QT (Cap. 21). As doses terapêuticas habituais dos ADTs aumentam um pouco, porém de maneira significativa, o risco de morte súbita de causa cardíaca.

Interações com outros fármacos

Os ADTs têm particular probabilidade de causar efeitos adversos quando administrados juntamente com outros fármacos (Cap. 56). Dependem do metabolismo hepático por enzimas CYP microsômicas para eliminação, e isso pode ser inibido por fármacos que entrem em competição (p. ex., antipsicóticos e alguns esteroides).

Os ADTs potencializam os efeitos do álcool e dos anestésicos por motivos que não são bem compreendidos, e têm ocorrido mortes em decorrência disso, havendo depressão respiratória grave após consumo mais intenso de bebidas alcoólicas. Os ADTs também interferem na ação de vários anti-hipertensivos (Cap. 22), com consequências potencialmente perigosas, de modo que seu uso nos hipertensos exige monitoração constante.

Toxicidade aguda

Os ADTs são perigosos em superdosagem e eram comumente usados em tentativas de suicídio, o que foi um fator importante que levou à introdução de antidepressivos mais seguros. Os principais efeitos são sobre o sistema nervoso central e o coração. O efeito inicial da superdosagem de ADT é causar excitação e delírio, que podem ser acompanhados de convulsões. Isso é seguido de coma e depressão respiratória, durando alguns dias. Os efeitos atropínicos são pronunciados, incluindo boca e pele secas, midríase e inibição do intestino e da bexiga. Os anticolinesterásicos eram usados para contrapor-se aos efeitos atropínicos, mas já não são recomendados. São comuns as arritmias cardíacas (ver anteriormente), e pode ocorrer morte súbita (rara) por fibrilação ventricular.

Aspectos farmacocinéticos

Os ADTs são todos rapidamente absorvidos quando administrados por via oral e ligam-se fortemente à albumina plasmática, a maioria deles permanecendo 90%-95% ligados em concentrações plasmáticas terapêuticas. Também ligam-se aos tecidos extravasculares, o que é responsável por seus volumes de distribuição em geral elevados (geralmente 10-50 l/kg; Cap. 8) e taxas baixas de eliminação. O sequestro extravascular, juntamente com a forte ligação às proteínas plasmáticas, significa que a hemodiálise não tem efeito como meio de aumentar a eliminação do fármaco.

Os ADTs são metabolizados no fígado por duas vias principais, *N-desmetilação* e *hidroxilação de anel* (Fig. 46.4). Os metabólitos desmetil e hidroxilado comumente retêm a atividade biológica (Tabela 46.4). Durante tratamento prolongado com ADTs, a concentração plasmática desses metabólitos geralmente é comparável à do fármaco de origem, embora haja ampla variação entre os indivíduos. A inativação dos fármacos ocorre pela conjugação dos metabólitos hidroxilados com glicuronídeo, sendo os mesmos eliminados na urina.

As meias-vidas totais para eliminação dos ADTs, em geral, são longas, variando de 10 a 20 horas para a imipramina e a desipramina, a cerca de 80 horas para a protriptilina. São ainda mais longas nos idosos. Portanto, é possível o acúmulo gradual, levando ao desenvolvimento lento de

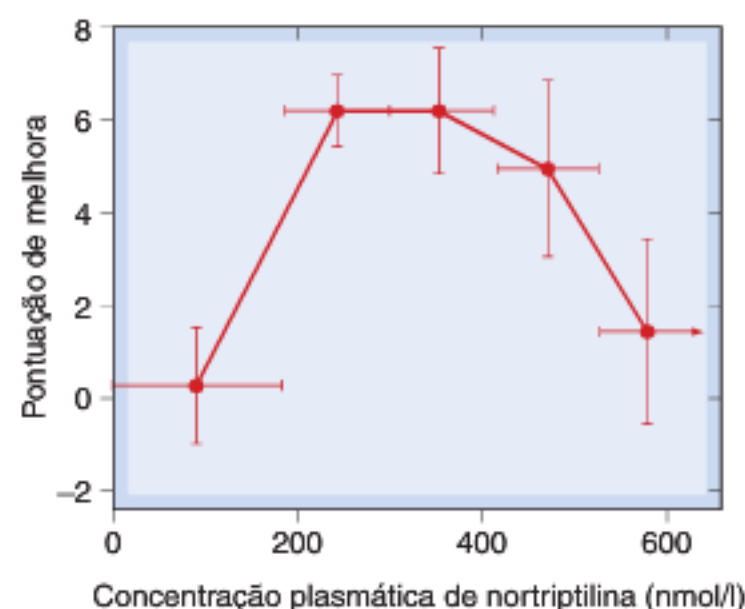


Fig. 46.5 “Janela terapêutica” para a nortriptilina. O efeito antidepressivo, determinado por escalas de classificação subjetiva, é ótimo em concentrações plasmáticas entre 200 nmol/l e 400 nmol/l e declina em níveis mais elevados.

Antidepressivos tricíclicos

- Os antidepressivos tricíclicos são quimicamente relacionados com os fenotiazínicos, e alguns têm ações não seletivas de bloqueio de receptores.
- Exemplos importantes são a **imipramina**, a **amitriptilina** e a **clomipramina**.
- A maioria tem ação longa, e eles costumam ser convertidos em metabólitos ativos.
- Efeitos adversos importantes: sedação (bloqueio de H_1); hipotensão postural (bloqueio dos receptores α -adrenérgicos); boca seca, visão embaçada, constipação (bloqueio muscarínico); ocasionalmente, mania e convulsões. Risco de arritmias ventriculares.
- Perigosos em superdosagem aguda: confusão e mania, arritmias cardíacas.
- Passíveis de interagir com outros fármacos (p. ex., álcool, anestésicos, hipotensores e anti-inflamatórios não esteroidais; não devem ser administrados com inibidores da monoamino-oxidase).
- Usados também para tratar dor neuropática.

efeitos adversos. A relação entre as concentrações plasmáticas e o efeito terapêutico não é simples. Na verdade, um estudo com a nortriptilina (Fig. 46.5) mostrou que a concentração plasmática muito elevada realmente reduz o efeito antidepressivo e há uma “janela terapêutica” estreita.

OUTROS INIBIDORES NÃO SELETIVOS DA CAPTURA DE AMINAS

Outros inibidores não seletivos da captura de aminas (inibidores da captura de serotonina/norepinefrina ou “ICSNs”) incluem a **venlafaxina**, **desvenlafaxina**, **duloxetina** e **milnaciprana** (Tabela 46.2). Esses se tornaram fármacos antidepressivos extensivamente utilizados devido à sua óbvia eficácia terapêutica maior e aos baixos perfis de efeitos adversos.

A milnaciprana possui alguma seletividade para a captura de norepinefrina, em relação à da 5-HT. À medida que se aumenta a dose de venlafaxina, sua eficácia também

Outros inibidores da captura de monoaminas



- A **GA venlafaxina** é um inibidor da captura de 5-HT, porém menos seletiva para 5-HT em relação à norepinefrina que os ISCSs. É metabolizada em **desvenlafaxina**, que também possui efeito antidepressivo.
- A **duloxetina** inibe a captura de norepinefrina e de 5-HT.
- A **bupropiona** é um inibidor da captação de norepinefrina e de dopamina.
- Em geral, semelhantes aos antidepressivos tricíclicos, mas não possuem grandes ações bloqueadoras de receptores; portanto, apresentam menores efeitos colaterais.
- Menor risco de efeitos cardíacos, de modo que são mais seguros em superdosagem que os antidepressivos tricíclicos.
- Podem ser utilizados para o tratamento de outras desordens:
 - venlafaxina, desvenlafaxina e duloxetina — desordens de ansiedade
 - duloxetina e **milnaciprana** — dor neuropática e fibromialgia
 - duloxetina — incontinência urinária.

aumenta, o que foi interpretado como demonstração de que sua pequena ação para inibir a captura de norepinefrina pode ser adicionada à sua ação de inibição da captura de 5-HT em doses mais baixas; essa combinação oferece benefício terapêutico adicional. Todos são oralmente ativos; a venlafaxina está disponível em formulação de liberação lenta, o que reduz a incidência de náusea. A venlafaxina, a desvenlafaxina e a duloxetina são eficazes sobre algumas desordens de ansiedade (Cap. 43). A desvenlafaxina pode ser útil para o tratamento de alguns sintomas da pré-menopausa, como ondas de calor e insônia. A duloxetina e a milnaciprana são utilizadas para o tratamento de dor neuropática e fibromialgia (Cap. 41). A duloxetina também é usada para o tratamento de incontinência urinária.

A venlafaxina e a duloxetina são metabolizadas por CYP2D6. A venlafaxina é convertida a **desvenlafaxina**, que apresenta maior inibição da captura de norepinefrina. Os efeitos adversos desses fármacos — principalmente devido ao aumento da ativação de receptores adrenérgicos — incluem cefaleia, insônia, disfunção sexual, boca seca, tontura, sudorese e perda de apetite. No caso de superdosagem, os sintomas mais comuns são depressão do SNC, toxicidade por serotonina, convulsão e anormalidades na condução cardíaca. Foi descrito que a duloxetina é hepatotóxica e, portanto, é contraindicada para pacientes com insuficiência hepática.

OUTROS INIBIDORES DA CAPTURA DE NOREPINEFRINA

A **bupropiona** inibe tanto a captura de norepinefrina quanto a de dopamina (mas não de 5-HT), porém, ao contrário da cocaína e da anfetamina (Cap. 47), não induz euforia e, até o momento, não demonstrou nenhum potencial de abuso. É metabolizada em metabólitos ativos. Também é utilizada para o tratamento de dependência de nicotina (Cap. 48). A **reboxetina** e a **atomoxetina** são inibidores altamente seletivos da captura de norepinefrina, mas sua eficácia na depressão é menor que a dos ADTs. A atomoxetina está aprovada para o tratamento do transtorno do déficit de atenção com hiperatividade (Cap. 47).

Tabela 46.5 Substratos e inibidores para monoamino-oxidase tipo A e tipo B

	Tipo A	Tipo B
Substratos preferidos	Norepinefrina 5-Hidroxitriptamina	Feniletilamina Benzilamina
Substratos inespecíficos	Dopamina Tiramina	Dopamina Tiramina
Inibidores específicos	Clorgilina Moclobemida	Selegilina
Inibidores inespecíficos	Pargilina Tranilcipromina Isocarboxazida	Pargilina Tranilcipromina Isocarboxazida

ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DE MONOAMINA

A **mirtazapina** bloqueia não somente os receptores α -adrenérgicos, como também outros receptores, incluindo os receptores 5-HT_{2C}, que contribuem para sua ação antidepressiva. O bloqueio de receptores α -adrenérgicos aumentará a liberação tanto de norepinefrina quanto de 5-HT (Fig. 46.2B); entretanto, através do bloqueio simultâneo dos receptores 5-HT_{2A} e 5-HT₃ ocorrerá a redução dos efeitos adversos mediados por esses receptores (p. ex., disfunção sexual e náusea), mas deixará intacta a estimulação pós-sináptica dos receptores 5-HT_{1A}. Também bloqueia os receptores H₁ da histamina, o que pode causar sedação. A **trazodona** combina o antagonismo de 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C} com a inibição da recaptura de 5-HT.

A **mianserina**, outro antagonista de receptores α_2 -adrenérgicos que também bloqueia H₁, 5-HT_{2A} e receptores α_1 -adrenérgicos, pode causar depressão da medula óssea, necessitando de hemogramas regulares, portanto seu uso foi reduzido ao longo dos anos.

INIBIDORES DA MONOAMINO-OXIDASE

Os inibidores da monoamino-oxidase (IMAOs) estiveram entre os primeiros fármacos introduzidos clinicamente como antidepressivos, mas foram superados por outros tipos de antidepressivos, cujas eficácias clínicas foram consideradas melhores e cujos efeitos adversos, em geral, são menores que os dos IMAOs. Os principais exemplos são **fenelzina**, **tranilcipromina** e **iproniazida**. Esses fármacos causam inibição irreversível da enzima e não distinguem as duas isoenzimas principais. A descoberta de inibidores reversíveis que mostram seletividade para isozimas reacendeu o interesse por essa classe de fármacos. Embora vários estudos tenham mostrado redução da atividade da MAO plaquetária em certos grupos de pacientes depressivos, não há evidências claras de que a atividade anômala da MAO esteja envolvida na patogênese da depressão.

A monoamino-oxidase (Cap. 14) é encontrada em quase todos os tecidos, e existe em duas formas moleculares semelhantes, codificadas por genes separados (Tabela 46.5). A MAO-A tem preferência de substrato pela 5-HT e é o principal alvo para os IMAOs antidepressivos. A MAO-B tem preferência de substrato pela feniletilamina e a dopamina. O tipo B é inibido seletivamente pela **selegilina**, usada no tratamento da doença de Parkinson (Cap. 39). A desagregação do gene da MAO-A em camundongos causa aumento do acúmulo cerebral de 5-HT e, em menor grau, de norepinefrina, juntamente com comportamento agressivo (Shih *et*

al., 1999). Existe o relato sobre uma família com mutação hereditária levando à perda da atividade da MAO-A. Os membros dessa família mostraram retardo mental e padrões de comportamento violentos. A maioria dos IMAOs antidepressivos atua sobre ambas as formas de MAO, mas estudos clínicos com inibidores específicos para subtipos têm mostrado claramente que a atividade antidepressiva, bem como os principais efeitos adversos dos IMAOs, associa-se à inibição de MAO-A. A MAO está localizada intracelularmente, associando-se principalmente às mitocôndrias, e tem duas funções principais:

1. Dentro das terminações nervosas, a MAO regula a concentração intraneuronal livre de norepinefrina ou de 5-HT, e por isso os depósitos liberáveis desses transmissores (Cap. 14). Não está envolvida na inativação do transmissor liberado.
2. A MAO é importante na ativação de aminas endógenas e ingeridas, como a tiramina, que, de outra forma, produziriam efeitos adversos.

Aspectos químicos

Os inibidores da monoamino-oxidase são análogos de substratos com estrutura semelhante à da feniletilamina, e a maioria contém um grupo reativo (p. ex., hidrazina, propargilamina, ciclopropilamina) que possibilita ao inibidor ligar-se de maneira covalente à enzima, resultando em inibição não competitiva e duradoura. A recuperação da atividade da MAO depois da inibição leva várias semanas com a maioria dos fármacos, porém é mais rápida após o uso da **tranilcipromina**, que forma ligação menos estável com a enzima. A **moclobemida** atua como inibidor competitivo reversível.

Os inibidores da monoamino-oxidase não são particularmente específicos em suas ações e inibem várias outras enzimas, bem como a MAO, incluindo muitas enzimas envolvidas no metabolismo de outros fármacos. Isso é responsável por algumas das muitas interações clinicamente importantes associadas aos IMAOs.

Efeitos farmacológicos

Os inibidores da monoamino-oxidase causam aumento rápido e sustentado do conteúdo de 5-HT, norepinefrina e dopamina, sendo a 5-HT mais afetada, e a dopamina menos. Ocorrem alterações semelhantes nos tecidos periféricos, como coração, fígado e intestino, e também são detectáveis aumentos das concentrações plasmáticas dessas enzimas. Embora esses aumentos do conteúdo tecidual de aminas sejam amplamente causados pelo acúmulo nos neurônios, a liberação de transmissor em resposta à atividade nervosa não aumenta. Diferentemente do efeito dos ADTs, os IMAOs não aumentam a resposta dos órgãos periféricos, como o coração e os vasos, à estimulação nervosa simpática. O principal efeito dos IMAOs é aumentar a concentração citoplasmática das monoaminas nas terminações nervosas, sem afetar grandemente os depósitos vesiculares que formam o compartimento (*pool*) liberável por estimulação nervosa. O aumento do compartimento (*pool*) citoplasmático resulta em aumento da taxa de liberação espontânea das monoaminas e, também, aumento da liberação por aminas simpatomiméticas com ação indireta, como a anfetamina e a tiramina (Cap. 14 e Fig. 14.8). A inibição da MAO aumenta a proporção que se libera e, desse modo, aumenta a resposta. A tiramina, assim, causa elevação muito maior da pressão arterial em animais tratados com IMAO que nos controles. Esse mecanismo é importante em relação à "reação aos queijos" produzida pelos IMAOs no homem (ver tópico adiante).

Em indivíduos normais, os IMAOs causam aumento imediato da atividade motora e desenvolvem euforia e excitação

durante alguns dias. Diferem dos ADTs, que causam apenas sedação e confusão quando administrados a indivíduos não depressivos. Os efeitos dos IMAOs sobre o metabolismo das aminas desenvolvem-se rapidamente, e o efeito de uma única dose dura vários dias. Há clara discrepância, como com os ISCSs e ADTs, entre a resposta bioquímica rápida e o efeito antidepressivo tardio.

Efeitos adversos e toxicidade

Muitos dos efeitos adversos dos IMAOs resultam diretamente da inibição da MAO, mas alguns são produzidos por outros mecanismos.

A hipotensão é um efeito adverso comum; na verdade, a pargilina era antigamente usada como anti-hipertensivo. Uma explicação possível para esse efeito — na verdade, era esperado o efeito oposto — é que as aminas, como a dopamina ou a octopamina, se acumulam dentro das terminações nervosas simpáticas periféricas e deslocam a norepinefrina das vesículas de armazenamento, reduzindo, assim, a liberação de norepinefrina associada à atividade simpática.

A estimulação central excessiva pode causar tremores, excitação, insônia e, em superdosagem, convulsões.

Aumento do apetite, levando a ganho de peso, pode ser tão extremo a ponto de exigir que o fármaco seja interrompido.

Os efeitos atropínicos (boca seca, visão embaçada, retenção urinária etc.) são comuns com os IMAOs, embora sejam problema menor que com os ADTs.

Os IMAOs do tipo hidrazina (p. ex., fenelzina e iproniazida) produzem, muito raramente (menos de um em 10.000), hepatotoxicidade grave, que parece ser causada pela parte hidrazina da molécula. Não se recomenda, portanto, seu uso em pacientes hepatopatas.

Interação com outros fármacos e alimentos

A interação com outros fármacos e alimentos é o problema mais grave com os IMAOs e é o principal fator que causou declínio do seu uso clínico. A vantagem especial alegada para os novos IMAOs reversíveis, como a moclobemida, é que essas interações se reduzem.

A reação ao queijo é consequência direta da inibição da MAO e ocorre quando são ingeridas aminas normalmente inócuas (principalmente a tiramina) produzidas durante a fermentação. A tiramina normalmente é metabolizada pela MAO na parede do intestino e fígado, e uma quantidade pequena de tiramina da dieta chega à circulação sistêmica. A inibição da MAO permite que a tiramina seja absorvida e também aumenta seu efeito simpático, como foi discutido anteriormente. O resultado é a hipertensão aguda, dando origem a cefaleia latejante intensa e, ocasionalmente, até hemorragia intracraniana. Embora muitos alimentos conttenham certa quantidade de tiramina, parece que pelo menos 10 mg de tiramina precisam ser ingeridos para produzir tal resposta, e o principal risco é de queijos amadurecidos e de produtos concentrados de leveduras, como *Marmite*.* A administração de aminas simpatomiméticas com ação indireta (p. ex., **efedrina** — um descongestionante nasal — ou anfetamina — um fármaco de abuso) também causa hipertensão grave em pacientes que recebam IMAOs; agentes de ação direta, como a norepinefrina (usada, por exemplo, juntamente com anestésicos locais; Cap. 42) não são prejudiciais. A moclobemida, um inibidor específico da MAO-A, não causa a reação ao queijo, provavelmente porque a tiramina ainda pode ser metabolizada pela MAO-B.

Relatam-se crises hipertensivas em pacientes que recebem ADTs e IMAOs simultaneamente. A provável explicação é que a inibição da captura da norepinefrina aumenta ainda

*Nota da Tradução: *Marmite* é uma pasta de cor escura, com sabor acentuado e levemente salgado, muito apreciada, e criada na Inglaterra em 1902. É produzida a partir do levedo como subproduto da indústria de cerveja. Produtos similares são Vegemite e Promite (Austrália, Nova Zelândia, África do Sul).

mais a resposta cardiovascular à tiramina da dieta, assim acentuando a reação aos queijos. Essa combinação de fármacos também pode produzir excitação e hiperatividade.

Os inibidores da monoamino-oxidase podem interagir com a **petidina** (Cap. 41), causando hiperpirexia intensa, com agitação, coma e hipotensão. O mecanismo é incerto, mas, provavelmente, é produzido um metabólito anômalo da petidina, em razão da inibição da desmetilação.

Outros antidepressivos



- A **mirtazapina** bloqueia os receptores α -adrenérgicos e 5-HT_{2C}, aumentando a liberação tanto de norepinefrina quanto de 5-HT.
- A mirtazapina pode atuar mais rapidamente do que outros antidepressivos, e causa menos náusea e disfunções sexuais que os ISCSs.
- A **trazodona** bloqueia os receptores 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C}, além da captura de 5-HT.
- A **mianserina** bloqueia os receptores H₁, 5-HT_{2A} e α_1 . Sua utilização vem sendo reduzida devido ao risco de depressão da medula óssea. É recomendada a realização de hemogramas frequentes.
- Os efeitos adversos cardiovasculares desses fármacos são menores que os dos antidepressivos tricíclicos.

Inibidores da monoamino-oxidase (IMAOs)



- Os principais exemplos são **fenelzina**, **tranilcipromina**, **isocarboxazida** (irreversíveis, de ação longa e não seletivos entre MAO-A e B) e **moclobemida** (reversível, de ação curta e seletiva para MAO-A).
- IMAOs de ação longa:
 - principais efeitos adversos: hipotensão postural (bloqueio simpático); efeitos atropínicos (como com os ADTs); ganho de peso; estimulação do SNC, causando agitação, insônia, hepatotoxicidade e neurotoxicidade (rara).
 - superdosagem aguda causa estimulação do SNC, algumas vezes convulsões.
 - “reação ao queijo”, ou seja, resposta hipertensiva intensa a alimentos contendo tiramina (p. ex., queijo, cerveja, vinho, carne de gamo, extratos de leveduras ou de soja). Tais reações podem ocorrer até 2 semanas após o tratamento ser interrompido.
- A interação com outras aminas (p. ex., **efedrina**, em descongestionantes de venda livre, **clomipramina** e outros ADTs) e alguns outros fármacos (p. ex., **petidina**) também é potencialmente letal.
- A moclobemida é usada para depressão maior e fobia social. A reação ao queijo e outras interações medicamentosas são menos intensas e com duração mais curta que com os IMAOs de longa duração.
- Os IMAOs são muito menos usados que outros antidepressivos em razão de seus efeitos adversos e graves interações.
- São indicados para depressão mais grave em pacientes que não tenham respondido a outros fármacos.

OUTROS AGENTES

O **metilfolato**, administrado como suplemento diário, pode ser eficaz em indivíduos depressivos que apresentam baixos níveis de folato.

O **estrogênio**, que é conhecido por melhorar o humor em mulheres durante a pré-menopausa, pode também ser útil para o tratamento da depressão pós-parto. Sua eficácia no tratamento de outras formas de depressão não está clara. Além das bem documentadas ações hormonais no organismo (Cap. 34), também apresenta ações nos sistemas monoaminérgicos, GABAérgicos e glutamatérgicos cerebrais (Caps. 37 e 38).

ANTIDEPRESSIVOS DO FUTURO

Após um período de poucas descobertas, existem agora diversos novos fármacos promissores em desenvolvimento (Lodge & Li, 2008; Mathew *et al.*, 2008). Esses podem ser classificados dentre as seguintes categorias:

- Fármacos que afetam a transmissão de monoaminas, inclusive fármacos com uma ou mais das seguintes propriedades — agonismo ao receptor β_3 -adrenérgico, agonismo ou antagonismo ao receptor dopamínico D₂, agonismo total ou parcial ao receptor 5-HT_{1A} e antagonismo ao receptor 5-HT_{2A}, assim como inibição da captura de dopamina, norepinefrina e 5-HT.
- Fármacos que atuam nos canais iônicos. Surpreendentemente, todos os agonistas, agonistas parciais e antagonistas dos receptores nicotínicos parecem possuir propriedades antidepressivas. A explicação pode estar relacionada com o que é necessário para reduzir a ativação do receptor e que os agonistas induzem a dessensibilização deste, e os agonistas parciais inibem a acetilcolina endógena. O interesse de fármacos que atuam nos receptores NMDA foi estimulado pela observação de que uma única dose de **cetamina** (Cap. 40) rapidamente alivia os sintomas da depressão, e esse efeito perdura por dias. As AMPAquinases, fármacos que potencializam as respostas no receptor AMPA (Cap. 37), mostraram ser eficazes em modelos animais. Outros possíveis alvos são os receptores P2X, 5-HT₃ e diferentes canais de potássio.
- Fármacos que atuam em novos receptores-alvo — como os antagonistas do receptor GRII cortisóico, análogos do fator de inibição de melanócitos (MIF-1), agonistas dos receptores M₁/M₂ de melatonina, e antagonistas dos receptores NK₁ e NK₂.

Outras estratégias de desenvolvimento estão voltadas para o desenvolvimento de compostos que atuam nas vias de transdução de sinal responsáveis pela neurogênese, plasticidade neural e apoptose.

TERAPIAS DE ESTIMULAÇÃO CEREBRAL

Atualmente, existem muitas técnicas para estimulação cerebral em uso ou em desenvolvimento, para o tratamento da depressão. A mais bem estabelecida é a eletroconvulsoterapia (ECT) e a estimulação magnética transcraniana repetitiva (TMS, do inglês, *transcranial magnetic stimulation*). Os tratamentos de estimulação cerebral são comumente utilizados como auxílio terapêutico de última escolha no caso de pacientes que não responderam ao tratamento com fármacos antidepressivos.

A ECT envolve estimulação através de eletrodos colocados em cada lado da cabeça, estando o paciente anestesiado superficialmente, paralisado com bloqueador neuromuscular de ação curta (p. ex., **suxametônio**; Cap. 13), de modo a evitar traumatismo físico, e ventilado artificialmente. Ensaios controlados têm mostrado que a ECT é pelo menos tão eficaz quanto os antidepressivos, variando as taxas de resposta

Utilizações clínicas para os fármacos na depressão



- A depressão leve, em geral, é mais bem tratada inicialmente com medidas que não envolvem fármacos, com os fármacos antidepressivos sendo utilizados somente se a resposta for fraca.
- A utilização de fármacos antidepressivos é aconselhável para o tratamento de depressão moderada a grave.
- A eficácia clínica dos fármacos antidepressivos é limitada e varia entre indivíduos. Os testes clínicos produziram resultados inconsistentes, devido a resposta placebo e flutuações espontâneas nos níveis de depressão.
- As diferentes classes de fármacos antidepressivos apresentam eficiência semelhante, porém possuem efeitos adversos distintos.
- O fármaco de escolha é baseado nos aspectos do indivíduo, incluindo doença concomitante (os ADTs, em particular, possuem inúmeras indicações) e tratamento (IMAOs e ADTs causam interações importantes), risco de suicídio e resposta prévia ao tratamento. Sendo o restante igual, prefere-se a utilização de um ISCSs, já que apresentam melhor tolerância e são menos perigosos em casos de superdosagem.
- Os fármacos antidepressivos demoram muitas semanas para que seus efeitos se iniciem; portanto, decisões relacionadas com a dosagem ou alteração do medicamento não devem ser precipitadas. A utilização de IMAOs está restrita a especialistas.
- Um regime eficaz deve continuar por pelo menos 2 anos.
- Em situações urgentes, a opinião do especialista deve ser considerada em relação à possível utilização da terapia de eletroconvulsão.
- Fármacos ansiolíticos (p. ex., benzodiazepinas, Cap. 43), ou antipsicóticos (Cap. 45) são úteis como terapia adjunta em alguns pacientes.

entre 60% e 80%; parece ser tratamento eficaz para depressão suicida grave, além de apresentar a vantagem de produzir respostas rápidas. A principal desvantagem da ECT é que costuma causar confusão e perda de memória que duram dias ou semanas. A TMS administra estimulação elétrica sem anestesia ou convulsão e não causa dano cognitivo (Kirkcaldie *et al.*, 1997).

O efeito da ECT sobre animais de experimentação tem sido cuidadosamente analisado para se verificar a existência de indícios quanto ao modo de ação dos antidepressivos, mas os indícios que existem ainda são enigmáticos. A síntese e a captura de 5-HT ficam inalteradas, e a captura de norepinefrina aumenta um pouco (diferentemente do efeito dos ADTs). A diminuição da responsividade dos receptores β -adrenérgicos, tanto a bioquímica como a comportamental, ocorre com ECT e administração de antidepressivos, mas alterações nas respostas mediadas pela 5-HT tendem a ir em direções opostas (Maes & Meltzer, 1995).

Existem relatos de que a estimulação cerebral profunda, que também vem sendo utilizada no tratamento da doença de Parkinson (Cap. 39), na qual a atividade em uma região cerebral específica é alterada através de eletrodos cirurgicamente implantados, é eficaz em pacientes que não respondem a outros tratamentos (Mayberg *et al.*, 2005). A eficácia de outra técnica, a estimulação vagal, para a produção de benefícios duradouros na depressão não está clara (Grimm & Bajbouj, 2010).

EFICÁCIA CLÍNICA DOS TRATAMENTOS COM ANTIDEPRESSIVOS

A eficácia global dos antidepressivos foi estabelecida em ensaios clínicos bem controlados, embora o grau de melhora possa ser limitado. Em terapias longas, entretanto, a taxa de remissão pode ser baixa, chegando a 30%. Além disso, está claro que alguns pacientes recuperam-se espontaneamente e que 30%-40% dos pacientes deixam de melhorar com tratamentos medicamentosos. Embora os antidepressivos produzam benefício significativo em pacientes com depressão moderada a grave, sua eficácia nos casos leves não está clara. Ensaios controlados mostram que há pouco a escolher em termos de eficácia global entre qualquer dos fármacos atualmente em uso, embora a experiência clínica sugira que pacientes individualmente podem, por motivos desconhecidos, responder melhor a um fármaco que a outro.

Fatores farmacogenéticos

▼ A variação individual em resposta aos antidepressivos pode ser causada, em parte, por fatores individuais, bem como pela heterogeneidade da afecção clínica. Dois fatores genéticos têm recebido atenção especial, a saber:

1. polimorfismo do gene do citocromo P450, especialmente CYP2D6 (Kirchheiner *et al.*, 2004), responsável pela hidroxilação dos ADTs
2. polimorfismo dos genes transportadores de monoaminas (Glatt & Reus, 2003).

Até 10% dos indivíduos caucasianos possuem gene CYP2D6 disfuncional e, conseqüentemente, podem ser suscetíveis a efeitos adversos dos ADTs e de vários outros fármacos (Cap. 11) metabolizados por essa via. O efeito oposto, causado por duplicação do gene, é comum em populações do leste europeu e do leste da África e pode ser responsável pela falta de eficácia clínica em alguns indivíduos. Há algumas evidências indicando que a responsividade aos ISCSs está relacionada com o polimorfismo de um dos genes transportadores de serotonina (Gerretsen & Pollock, 2008).

Embora a genotipagem possa comprovar ser um enfoque útil no futuro para individualizar a terapia com antidepressivos, ainda não se percebe praticidade nela.

Suicídio e antidepressivos

▼ Há alguns anos existiam relatos de que os antidepressivos aumentariam o risco de suicídio em pacientes depressivos, especialmente em crianças e adolescentes (Licinio & Wong, 2005). O potencial suicida engloba pensamentos suicidas e planejamento de suicídio, bem como tentativas infrutíferas; o suicídio real, embora uma das principais causas de morte em jovens, é muito mais raro que o potencial suicida. São difíceis os ensaios clínicos para determinar a relação entre antidepressivos e o potencial suicida, devido à clara associação entre depressão e suicídio, e têm fornecido resultados variáveis, e alguns estudos sugerem que o potencial suicida pode aumentar durante as primeiras semanas de tratamento, embora não dali em diante, alguns mostrando pequeno aumento do risco de suicídio real (Cipriani *et al.*, 2005). As recentes revisões sobre os dados publicados concluem que, embora os antidepressivos, inclusive os ISCSs, apresentem pequeno risco de tendência a tentativa de suicídio em pessoas jovens, o risco é menor em grupos com idade superior (Hetrick *et al.*, 2007; Möller *et al.*, 2008; Barbui *et al.*, 2009). Não há evidências de que os ISCSs tragam algum risco maior que outros antidepressivos. Além disso, o risco deve ser pesado contra os efeitos benéficos desses fármacos, não somente no tratamento da depressão, mas também da ansiedade, pânico e transtorno obsessivo-compulsivo (Cap. 43).

OUTRAS UTILIZAÇÕES CLÍNICAS PARA OS ANTIDEPRESSIVOS

Até certo ponto, o termo "antidepressivo" é mal entendido, já que muitos desses fármacos são utilizados, atualmente,

para o tratamento de outras alterações além da depressão. Essas incluem:

- dor neuropática (p. ex., **amitriptilina**, **nortriptilina**; Cap. 41)
- alterações de ansiedade (p. ex., ISCSs, **venlafaxina**, **duloxetina**; Cap. 43)
- fibromialgia (p. ex., **duloxetina**, **venlafaxina**, ISCSs, ADTs; Cap. 41)
- depressão bipolar (p. ex., **fluoxetina** associada a **olanzepina**; ver adiante)
- obesidade (p. ex., **sibutramina**; Cap. 31)
- abandono do tabagismo (p. ex., **bupropiona**; Cap. 48)
- distúrbio de atenção com hiperatividade (p. ex., **atomoxetina**; Cap. 47).

TRATAMENTO COM FÁRMACOS PARA DEPRESSÃO BIPOLAR

Vários fármacos são agora usados para controlar as oscilações de humor características da doença maníaco-depressiva (bipolar). Os principais fármacos são:

- **lítio**
- vários antiepilépticos, como **carbamazepina**, **valproato**, **lamotrigina**
- alguns fármacos antipsicóticos atípicos, por exemplo, **olanzapina**, **risperidona**, **quetiapina**, **aripiprazol**.

Quando utilizados para o tratamento de depressão bipolar, o lítio e os agentes antiepilépticos são geralmente referidos como *fármacos de estabilização do humor*.

Outros agentes que podem possuir algum efeito benéfico para o tratamento da depressão bipolar são os benzodiazepínicos (para acalmar, induzir solonência e reduzir a ansiedade), **memantina**, **amantadina**, e **cetamina**. A utilização de fármacos antidepressivos é controversa. É recomendada sua administração em conjunto com um agente antimania pois, em alguns pacientes, esses fármacos podem induzir ou aumentar a mania.

Usados profilaticamente na depressão bipolar, os fármacos impedem as oscilações de humor e, desse modo, podem reduzir as fases depressiva e maníaca da doença. São dados durante longos períodos, e seus efeitos benéficos levam 3-4 semanas para desenvolver-se. Dados em crise aguda, são eficazes somente para reduzir a fase de mania, mas não a fase depressiva (embora o lítio, algumas vezes, seja usado como adjunto dos antidepressivos em casos graves de depressão unipolar).

LÍTIO

O efeito psicotrópico do lítio foi descoberto em 1949 por Cade, que previu que os sais de urato deveriam impedir a indução pela uremia de um estado de hiperexcitabilidade em cobaias. Ele verificou que o urato de lítio produzia um efeito, rapidamente visto que se devia ao lítio, e não ao urato, e prosseguiu mostrando que o lítio produzia melhora rápida em um grupo de pacientes maníacos.

Os fármacos antiepilépticos atípicos (ver adiante) são igualmente eficazes em tratar a mania aguda; atuam mais rapidamente e são consideravelmente mais seguros, de modo que o uso clínico do lítio é confinado principalmente ao controle profilático da doença maníaco-depressiva. A utilização do lítio vem declinando.⁵ Seu uso é relativamente difícil, já que necessita de monitoração constante da concentração plasmática e existe potencial para problemas no caso

de pacientes com lesão renal e de interações medicamentosas, por exemplo, com diuréticos (Cap. 56). O lítio pode apresentar efeitos benéficos em doenças neurodegenerativas, como o mal de Alzheimer (Cap. 39).

Efeitos farmacológicos e mecanismo de ação

O lítio é clinicamente eficaz em concentração plasmática de 0,5-1 mmol/l, e acima de 1,5 mmol/l produz vários efeitos tóxicos, de modo que a janela terapêutica é estreita. Em indivíduos normais, 1 mmol/l de lítio no plasma não apresenta efeitos psicotrópicos apreciáveis. Produz, contudo, muitas alterações bioquímicas detectáveis, e ainda não está claro como elas podem estar relacionadas com o seu efeito terapêutico.

O lítio é um cátion monovalente que pode simular o papel do Na⁺ em tecidos excitáveis, sendo capaz de permear os canais de Na⁺ controlados por voltagem que são responsáveis pela geração de potenciais de ação (Cap. 4). Não é, contudo, bombeado para fora pela Na⁺/K⁺-ATPase e, portanto, tende a acumular-se dentro de células excitáveis, levando à perda parcial do K⁺ intracelular e à despolarização da célula.

Os efeitos bioquímicos do lítio são complexos e inibem muitas enzimas que participam das vias de transdução de sinais. Acredita-se que os seguintes efeitos bioquímicos sejam relevantes para suas ações terapêuticas:

- Inibição da inositol monofosfatase, que bloqueia a via fosfatidilinositol (PI) (Cap. 3) no ponto em que o fosfato de inositol é hidrolisado a inositol livre, resultando em depleção de PI. Isso impede a formação de trifosfato de inositol estimulada por agonistas através de vários receptores ligados ao PI e, portanto, bloqueia muitos efeitos mediados pelos receptores.
- Inibição das isoformas de glicogênio sintase quinase 3 (GSK3), possivelmente por competir com o magnésio por sua associação com essas quinases. As isoformas GSK3 fosforilam algumas enzimas-chave envolvidas nas vias que levam a apoptose e formação de amiloide (Phiel & Klein, 2001). O lítio pode afetar também as isoformas GSK3 indiretamente através da interferência em sua regulação por Akt, uma serina/treonina quinase muito semelhante regulada por sinalização mediada por PI e arrestinas (Cap. 3; Beaulieu *et al.*, 2009).

O lítio também inibe a produção de AMPc induzida por hormônios e bloqueia outras respostas celulares (p. ex., a resposta das células tubulares renais ao hormônio antidiurético e da tireoide ao hormônio tireostimulante; Caps. 28 e 33, respectivamente). Esse não é, contudo, um efeito acentuado no cérebro.

A seletividade celular do lítio parece depender de sua captura seletiva, refletindo a atividade dos canais de sódio em diferentes células. Isso poderia explicar sua ação relativamente seletiva no cérebro e no rim, embora muitos outros tecidos usem os mesmos segundos mensageiros. Não obstante tais esclarecimentos, nossa ignorância sobre a natureza do distúrbio subjacente às oscilações de humor na depressão bipolar nos deixa tatear em busca de ligações entre os efeitos bioquímicos e profiláticos do lítio.

Aspectos farmacocinéticos e toxicidade

O lítio é administrado por via oral, como sal de carbonato, e é eliminado pelo rim. Cerca de metade de uma dose oral é eliminada em cerca de 12 horas — o restante, que presumivelmente representa o lítio captado pelas células, é eliminado durante as próximas 1-2 semanas. Essa fase muito lenta significa que, com dosagem regular, o lítio acumula-se lentamente durante 2 semanas ou mais, antes de o estado de equilíbrio ser alcançado. O limite terapêutico estreito para a concentração plasmática (aproximadamente 0,5-1,5 mmol/l)

⁵ O declínio do uso do lítio pode estar sendo influenciado pelo desequilíbrio da comercialização deste simples íon inorgânico em relação a outros agentes farmacológicos.

significa que o monitoramento da concentração no plasma é essencial. A depleção de Na^+ reduz a taxa de eliminação pelo aumento da reabsorção do lítio pelo túbulo proximal e, desse modo, aumenta a probabilidade de toxicidade. Os diuréticos que atuam distalmente ao túbulo proximal (Cap. 28) também têm esse efeito, e a doença renal também predispõe à toxicidade pelo lítio.

Os principais efeitos tóxicos que podem ocorrer durante o tratamento são os seguintes:

- náuseas, vômitos e diarreia
- tremor
- efeitos renais: poliúria (com sede resultante), decorrente de inibição da ação do hormônio antidiurético. Ao mesmo tempo, há certa retenção de Na^+ associada ao aumento da secreção de aldosterona. Com o tratamento prolongado, pode ocorrer lesão tubular renal grave, tornando essencial monitorar a função renal regularmente em pacientes tratados com lítio
- aumento de volume da tireoide, algumas vezes associado a hipotireoidismo
- ganho de peso
- perda de pelo (cabelo).

A toxicidade aguda pelo lítio resulta em vários efeitos neurológicos, evoluindo da confusão e do comprometimento motor para o coma, convulsões e morte, se a concentração plasmática chegar a 3-5 mmol/l.

FÁRMACOS ANTIEPILEPTICOS

A **carbamazepina**, o **valproato** e a **lamotrigina** possuem menos efeitos adversos que o lítio e mostraram-se eficazes para o tratamento de depressão bipolar.

Assume-se que os mecanismos de ação dos fármacos anticonvulsivos na redução da depressão bipolar sejam os mesmos da sua atividade anticonvulsiva. Enquanto cada fármaco apresenta múltiplas ações (Tabela 44.1), os fármacos antiepilepticos eficazes no tratamento da depressão bipolar compartilham a propriedade de bloqueio dos canais de sódio, embora existam diferenças sutis na sua eficácia, nas várias fases da depressão bipolar. O **valproato** e a **carbamazepina** são eficazes no tratamento de crises agudas de mania e para o tratamento a longo prazo dessa patologia, embora a carbamazepina possa não ser tão eficaz para o tratamento na fase depressiva. Algumas vezes, o valproato é administrado junto com outro fármaco como o lítio. A **lamotrigina** é eficaz na prevenção de recorrência tanto da mania quanto da depressão. O **riluzol**, que foi desenvolvido para o tratamento de esclerose amiotrófica lateral (Cap. 39), apresentou atividade anticonvulsiva em modelos animais. Pode ser útil no tratamento de alterações bipolares resistentes aos outros agentes.

A eficácia da **gabapentina** e da **pregabalina** na depressão bipolar foi questionada (Stahl, 2008), porém podem ser úteis como terapias adjuntas para o tratamento de dor crônica e ansiedade que pessoas com depressão bipolar podem vivenciar. O **levetiracetam**, o **topiramato** e a **zonisamida** são às vezes utilizados no tratamento da depressão bipolar, porém sua eficácia ainda precisa ser mais bem estabelecida.

FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS

Os fármacos antipsicóticos atípicos (p. ex., **olanzapina**, **risperidona**, **quetiapina**, **aripiprazol**) são fármacos de segunda geração desenvolvidos para o tratamento da esquizofrenia (Cap. 45). Esses agentes possuem propriedades de antago-

nistas de receptores dopamínicos D_2 e 5-HT_{2A} , assim como ação em outros receptores e transportadores de amina que podem contribuir para sua eficácia no tratamento da depressão bipolar. Todos parecem ser eficazes sobre a mania, enquanto alguns podem também ser eficazes na depressão bipolar. Na depressão bipolar, geralmente os antipsicóticos atípicos são utilizados em combinação com o lítio ou o valproato. A olanzapina é administrada juntamente com o antidepressivo **fluoxetina**.

Tratamento da depressão bipolar

- **Lítio**, um íon inorgânico, administrado por via oral como carbonato de lítio.
- O mecanismo de ação não é compreendido. As principais possibilidades bioquímicas são:
 - interferência na formação de trifosfato de inositol
 - inibição de quinases.
- Fármacos antiepilepticos (p. ex., **carbamazepina**, **valproato**, **gabapentina**, **lamotrigina**)
 - melhor perfil de efeitos adversos e de segurança.
- Fármacos antipsicóticos atípicos (p. ex., **olanzapina**, **risperidona**, **quetiapina**, **aripiprazol**)

Usos clínicos dos estabilizadores do humor

- O **lítio** (como carbonato) é o principal fármaco. É usado:
 - na profilaxia e tratamento da *mania* e na profilaxia do *transtorno bipolar* ou *unipolar* (depressão maníaca ou depressão recorrente).
- Os pontos a observar incluem:
 - a janela terapêutica é estreita e a duração de ação é longa
 - os efeitos tóxicos agudos incluem efeitos cerebelares, *diabetes insipidus* nefrogênico (Cap. 28) e *insuficiência renal*
 - a dose precisa ser ajustada de acordo com a concentração plasmática
 - a eliminação é através do rim e está reduzida pela reabsorção tubular proximal. Os diuréticos aumentam a atividade do mecanismo de reabsorção e, assim, podem precipitar a toxicidade pelo lítio
 - ocorrem *distúrbios da tireoide* e leve *comprometimento cognitivo* durante o uso crônico.
- São usados **valproato de carbamazepina** e **lamotrigina** (bloqueadores dos canais de sódio com ação antiepileptica, Cap. 40, e analgésica, Cap. 41), Cap. 44) para:
 - a profilaxia e o tratamento de crises maníacas em pacientes com *transtorno bipolar*
 - o tratamento da *depressão bipolar* (valproato, lamotrigina)
- **Olanzapina**, **risperidona**, **quetiapina**, **aripiprazol** (fármacos antipsicóticos atípicos) são usados no tratamento da *mania*.

REFERÊNCIAS E LEITURA ADICIONAL

Geral

Stahl, S.M., 2008. Depression and bipolar disorder, third ed. Cambridge University Press, New York.

Patogênese da moléstia depressiva

Charney, D.S., Manji, M.K., 2004. Life stress, genes and depression: multiple pathways lead to increased risk and new opportunities for intervention. *Sci. STKE*. 2004: re5. <http://www.stke.org>. (Revisão detalhada do atual entendimento da fisiopatologia da depressão, que resalta o papel da plasticidade neural, da neurogênese e da apoptose)

Cryan, J.F., Slattery, D.A., 2007. Animal models of mood disorders: recent developments. *Curr. Opin. Psychiatry* 20, 1–7. (Revisão útil sobre modelos animais)

Duman, R.S., 2004. Depression: a case of neuronal life and death? *Biol. Psychiatry* 56, 140–145. (Revê as evidências que sugerem que a perda neuronal do hipocampo e do córtex pré-frontal resulta em sintomas depressivos e que os antidepressivos agem indiretamente promovendo a neurogênese)

Gardier, A.M., 2009. Mutant mouse models and antidepressant drug research: focus on serotonin and brain-derived neurotrophic factor. *Behav. Pharmacol.* 20, 18–32.

Maes, M., Meltzer, H.Y., 1995. The serotonin hypothesis of major depression. In: Bloom, F.E., Kupfer, D.J. (Eds.), *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. Raven Press, New York. (Revisão que mostra como a atenção se desviou na direção do envolvimento da 5-HT, e não da norepinefrina, na etiologia da depressão)

Manji, H.K., Drevets, W.C., Charney, D.S., 2001. The cellular neurobiology of depression. *Nat. Med.* 7, 541–547. (Revisão teórica dos possíveis mecanismos implicados e do papel da neurodegeneração e da neuroplasticidade nos transtornos depressivos, tentando avançar para além da teoria das monoaminas)

Santarelli, L., Saxe, M., Gross, C., et al., 2003. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioural effects of antidepressants. *Science* 301, 805–809. (Estudo com ratos que sugere que o crescimento de novos neurônios hipocámpais é responsável pelos efeitos antidepressivos; há um comentário no mesmo número de *Science*, p. 757)

Shih, J.C., Chen, K., Ridd, M.J., 1999. Monoamine oxidase: from genes to behaviour. *Annu. Rev. Neurosci.* 22, 197–217. (Revisão de trabalho recente sobre camundongos transgênicos com mutação ou deleção do gene da MAO)

Fármacos antidepressivos

Ballasteros, J., Callado, L.F., 2004. Effectiveness of pindolol plus serotonin uptake inhibitors in depression: a meta-analysis of early and late outcomes from randomised controlled trials. *J. Affect. Disord.* 79, 137–147.

Barbui, C., Esposito, E., Cipriani, A., 2009. Selective serotonin reuptake inhibitors and risk of suicide: a systematic review of observational studies. *Can. Med. Assoc. J.* 180, 291–297.

Bosker, F.J., Westerink, B.H., Cremers, T.I., et al., 2004. Future antidepressants: what is in the pipeline and what is missing? *CNS Drugs* 18, 705–732. (Enfoca as novas abordagens para o desenvolvimento de antidepressivos)

Cipriani, A., Barbui, C., Geddes, J.R., 2005. Suicide, depression, and antidepressants. *Br. Med. J.* 330, 373–374. (Comentário sobre dados detalhados de ensaios do mesmo número do periódico)

Cipriani, A., Santilli, C., Furukawa, T.A., et al., 2009. Escitalopram versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst. Rev.*, Issue 2. Art. No.: CD006532. DOI: 10.1002/14651858.CD006532.pub2.

Gerretsen, P., Pollock, B.G., 2008. Pharmacogenetics and the serotonin transporter in late-life depression. *Exp. Opin. Drug Metab. Toxicol.* 4, 1465–1478.

Glatt, C.E., Reus, V.I., 2003. Pharmacogenetics of monoamine transporters. *Pharmacogenomics* 4, 583–596. (Discute as perspectivas para a correlação entre o polimorfismo dos genes dos transportadores e a variação da resposta aos fármacos psicoativos)

Grimm, S., Bajbouj, M., 2010. Efficacy of vagus nerve stimulation in the treatment of depression. *Expert. Rev. Neurother.* 10, 87–92.

Hetrick, S.E., Merry, S.N., McKenzie, J., Sindahl, P., Proctor, M., 2007. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for depressive disorders in children and adolescents. *Cochrane Database Syst. Rev.*, Issue 3. Art. No.: CD004851. DOI: 10.1002/14651858.CD004851.pub2.

Holsboer, F., 1999. The rationale for corticotrophin-releasing hormone receptor (CRH-R) antagonists to treat depression and anxiety. *J. Psychiatr. Res.* 33, 181–214. (Revê as evidências que ligam o hormônio liberador de corticotrofinas com a doença depressiva)

Kirchheiner, J., Nickchen, K., Bauer, M., et al., 2004. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol. Psychiatry* 9, 442–473. (Discute o efeito do polimorfismo dos genes sobre as ações antidepressivas; os princípios ainda não foram incorporados à prática clínica)

Kirkcaldie, M.T., Pridmore, S.A., Pascual-Leone, A., 1997. Transcranial magnetic stimulation as therapy for depression and other disorders. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 31, 264–272.

Licinio, J., Wong, M.-L., 2005. Depression, antidepressants and suicidality: a critical appraisal. *Nat. Rev. Drug Discov.* 4, 165–171. (Revisão das evidências questionáveis que ligam o uso de antidepressivos ao suicídio)

Lodge, N.J., Li, Y.-W., 2008. Ion channels as potential targets for the treatment of depression. *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.* 11, 633–641.

Mathew, S.J., Manji, H.K., Charney, D.S., 2008. Novel drugs and therapeutic targets for severe mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 33, 2080–2092.

Mayberg, H.S., Lozano, A.M., Voon, V., et al., 2005. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron* 45, 651–660.

Möller, H.-J., Baldwin, D.S., Goodwin, G., et al., 2008. Do SSRIs or antidepressants in general increase suicidality? *J. Clin. Invest.* 119, 717–725.

Pacher, P., Kecseti, V., 2004. Trends in the development of new antidepressants. Is there light at the end of the tunnel? *Curr. Med. Chem.* 11, 925–943. (Discute os novos progressos desde o surgimento da teoria das monoaminas)

Racagni, G., Popoli, M., 2008. Cellular and molecular mechanisms in the long-term action of antidepressants. *Dialogues. Clin. Neurosci.* 10, 385–400. (Um revisão extensa sobre as alterações em longo prazo induzidas no cérebro pelos fármacos antidepressivos que podem ser responsáveis pela produção do benefício terapêutico)

Song, F., Freemantle, N., Sheldon, T.A., et al., 1993. Selective serotonin reuptake inhibitors: meta-analysis of efficacy and acceptability. *Br. Med. J.* 306, 683–687. (Resumo dos dados de ensaios clínicos que mostram as limitações, bem como as vantagens, dos inibidores seletivos da captura da serotonina)

Lítio

Beaulieu, J.M., Gainetdinov, R.R., Caron, M.G., 2009. Akt/GSK3 signaling in the action of psychotropic drugs. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 49, 327–347.

Phiel, C.J., Klein, P.S., 2001. Molecular targets of lithium action. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 41, 789–813. (Revisão de um tema que ainda é pouco compreendido)

47

Estimulantes do SNC e psicotomiméticos

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Neste capítulo, descrevemos substâncias que têm efeito predominantemente estimulante sobre o sistema nervoso central (SNC); estas distribuem-se em duas grandes categorias:

1. estimulantes psicomotores
2. substâncias psicotomiméticas (alucinógenas)

As substâncias da primeira categoria têm acentuado efeito sobre a função mental e o comportamento, produzindo excitação e euforia, redução da sensação de cansaço e aumento da atividade motora.

As substâncias da segunda categoria afetam principalmente os padrões de pensamento e a percepção, distorcendo a cognição de modo complexo.

A Tabela 47.1 resume a classificação das substâncias discutidas neste capítulo.

Várias dessas substâncias não possuem usos clínicos, mas são usadas para objetivos recreacionais e, como tais, são reconhecidas como fármacos de abuso. Esse aspecto é discutido no Capítulo 48.

ESTIMULANTES PSICOMOTORES

ANFETAMINAS E FÁRMACOS RELACIONADOS

As **anfetaminas** (*speed* ou *billy whizz*) e o dextroisômero ativo, a **dextroanfetamina** (*dexies*), juntamente com a **metanfetamina** (*cristal* ou *gelo de meta*) e o **metilfenidato** (mais conhecido pelo seu nome comercial *Ritalina*), compreendem um grupo de fármacos com propriedades químicas e farmacológicas muito semelhantes (Fig. 47.1). Esses fármacos atuam por liberação de monoaminas, sobretudo dopamina e norepinefrina, nas terminações nervosas cerebrais (Seiden *et al.*, 1993; Green *et al.*, 2003). São substratos para os transportadores da captura de amina neuronal e causam liberação desses mediadores (Caps. 14 e 38), produzindo os efeitos agudos descritos adiante. Com o uso prolongado, são neurotóxicas, causando degeneração das terminações nervosas que contêm aminas e, finalmente, morte celular. Esse efeito provavelmente é causado pelo acúmulo de metabólitos reativos dos compostos de origem nas terminações nervosas. Está bem documentado em animais de experimentação, e acredita-se que também ocorra no homem, sendo possivelmente responsável pelos efeitos psicológicos adversos de longo prazo em usuários habituais de derivados de anfetamina.

A monografia de Iversen (2006) traz mais informações sobre a farmacologia, os usos e os riscos do uso de anfetaminas.

Efeitos farmacológicos

Os principais efeitos centrais dos fármacos semelhantes às anfetaminas são:

- estimulação locomotora

- euforia e excitação
- insônia
- aumento de disposição
- anorexia.

Ademais, as anfetaminas têm ações simpatomiméticas periféricas, produzindo elevação da pressão arterial e inibição da motilidade gastrointestinal.

No homem, a anfetamina causa euforia; pela via intravenosa, esta pode ser tão intensa que já foi descrita como “orgásmica”. Os indivíduos tornam-se confiantes, hiperativos e conversadores, e diz-se que aumenta o impulso sexual. A anfetamina reduz o cansaço físico e mental, e os fármacos semelhantes à anfetamina causam acentuada anorexia, mas, com a administração contínua, esse efeito desaparece e a ingestão de alimentos volta ao normal. Os ratos rapidamente aprendem a pressionar uma alavanca para obter uma dose de anfetamina — uma indicação de que a droga é recompensadora.

Muitos estudos têm mostrado melhora no desempenho mental e físico nos muito fatigados, embora não naqueles após repouso adequado (o uso das anfetaminas no esporte é descrito no Cap. 58). O desempenho mental melhora para tarefas simples tediosas muito mais do que para tarefas difíceis — em estudos em animais que utilizaram análises complexas de paradigmas comportamentais, as anfetaminas tornaram os animais mais ocupados, em vez de mais inteligentes! As anfetaminas têm sido usadas para melhorar o desempenho de soldados, pilotos militares e outros que precisam permanecer alerta sob condições de extremo cansaço. Elas também estão em voga como meio de ajudar estudantes a se concentrarem antes e durante as provas, mas a melhora causada pela redução do cansaço pode ser contrabalançada pelos erros do excesso de autoconfiança e queda da capacidade de lidar com grande quantidade de informações.¹

Os efeitos adversos das anfetaminas incluem ansiedade, irritabilidade e inquietação, à medida que as reservas energéticas do corpo vão se esgotando. Em doses elevadas, as anfetaminas podem induzir a pânico e paranoia.

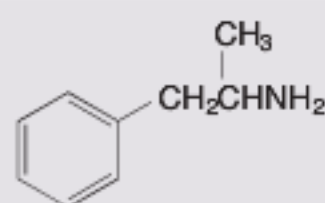
Em animais de experimentação, os efeitos comportamentais das anfetaminas são produzidos pela liberação de catecolaminas no cérebro, visto que o pré-tratamento com 6-hidroxidopamina, que causa depleção de norepinefrina (noradrenalina) e dopamina no cérebro, abole o efeito da anfetamina, bem como o pré-tratamento com α -metiltirosina, inibidor da biossíntese de catecolaminas (Cap. 14). De modo semelhante, os inibidores da monoamino-oxidase (Cap. 46) potencializam os efeitos da anfetamina, presumivelmente por bloqueio do metabolismo. O interessante é que a **reserpina**, que inibe o armazenamento vesicular de catecolaminas (Cap. 14), não bloqueia os efeitos comportamentais da anfetamina. Isso provavelmente porque a anfetamina libera catecolaminas citosólicas, e não vesiculares (Cap. 14). Os

¹Não se deve esquecer do caso do estudante de medicina que se diz ter tomado quantidades enormes de dextroanfetamina, saiu da sala da prova com disposição confiante, depois de ter passado 3 horas escrevendo repetidamente seu nome.

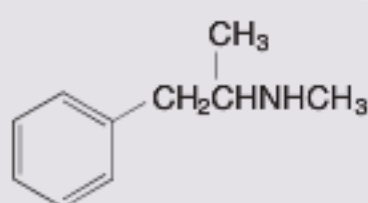
Tabela 47.1 Estimulantes do sistema nervoso central e fármacos psicotomiméticos

Categoria	Exemplo(s)	Mecanismo(s) de ação	Importância clínica
Estimulantes psicomotores	Anfetamina e compostos relacionados (p. ex., dexanfetamina, metilamfetamina, metilfenidato)	Liberação de catecolaminas Inibição da captura de catecolaminas	Metilfenidato e dexanfetamina usados para tratar TDAH em crianças; de outra forma, uso clínico muito limitado Alguns agentes são usados, ocasionalmente, como supressores do apetite Risco de dependência, efeitos colaterais simpatomiméticos e hipertensão pulmonar Importantes, principalmente por serem fármacos de abuso
	Cocaína	Inibição da captura de catecolaminas Anestésico local	Importante como fármaco de abuso Risco de lesão fetal Ocasionalmente usada em anestesia nasofaríngea e oftálmica (Cap. 42)
	Metilxantinas (p. ex., cafeína, teofilina)	Inibição da fosfodiesterase Antagonismo dos receptores A_2 da adenosina	Usos clínicos não relacionados com a atividade estimulante, embora a cafeína esteja incluída em vários "tônicos" A teofilina é usada pela sua ação sobre os músculos cardíaco e brônquico (Caps. 21, 27) Constituintes de bebidas
Fármacos psicotomiméticos (alucinógenos)	LSD	Agonista dos receptores 5-HT _{2A} (Caps. 15 e 38)	Sem indicação clínica Importante como fármaco de abuso
	MDMA (<i>ecstasy</i>)	Libera 5-HT e bloqueia sua captura	Sem indicação clínica Importante como fármaco de abuso
	Mescalina	Não conhecido Quimicamente semelhante à anfetamina	—
	Psilocibina	Quimicamente relacionada com a 5-HT; provavelmente atua em receptores 5-HT _{2A}	—
	Cetamina	A fenciclidina (PCP) é quimicamente semelhante Bloqueia os canais iônicos operados pelo receptor de NMDA (Cap. 37)	Fármaco de abuso anestésico dissociativo É usada como modelo para esquizofrenia
	Δ^9 -tetra-hidrocanabinol	Ativa os receptores CB ₁ e CB ₂ (Cap. 18)	Possui propriedades analgésicas e antieméticas (Cap. 18)
	Salvinorina A	Agonista dos receptores opioides- κ	Sem uso clínico

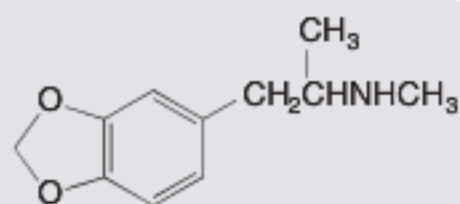
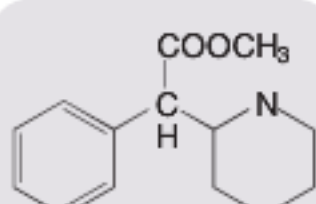
5-HT, 5-hidroxitriptamina; TDAH, transtorno do déficit da atenção com hiperatividade; LSD, dietilamida do ácido lisérgico; MDMA, metilenodioximetanfetamina.



Anfetamina



Metanfetamina

Metilenodioximetanfetamina (MDMA, *ecstasy*)

Metilfenidato

Fig. 47.1 Estruturas de fármacos semelhantes à anfetamina.

efeitos comportamentais da anfetamina são devidos, principalmente, à liberação de dopamina, e não de norepinefrina. A evidência para isso é que a destruição do feixe noradrenergico central não afeta a estimulação locomotora produzida pela anfetamina, enquanto a destruição do *nucleus accumbens* que contém dopamina (Cap. 38), ou a administração de antipsicóticos que antagonizem a dopamina (Cap. 45), inibem tanto a resposta locomotora como a de recompensa.

Uso crônico, tolerância e dependência

Se a anfetamina for tomada repetidamente durante alguns dias, o que ocorre quando os usuários buscam manter a euforia que a dose única produz, pode desenvolver-se um estado de "psicose por anfetamina", que se assemelha muito à crise esquizofrênica aguda (Cap. 45), sendo as alucinações acompanhadas de sintomas de paranoia e comportamento agressivo. Ao mesmo tempo, pode desenvolver-se comportamento estereotipado repetitivo (p. ex., lustrar os calçados ou passar contas num fio). A semelhança estreita dessa afecção com a esquizofrenia e a eficácia dos antipsicóticos em controlá-la são consistentes com a teoria da dopamina

da esquizofrenia (Cap. 45). Quando o fármaco é suspenso depois de alguns dias, geralmente há um período de sono profundo, e, ao acordar, o indivíduo sente-se letárgico, depressivo, ansioso (algumas vezes tem comportamento suicida) e faminto. Até uma única dose de anfetamina, insuficiente para causar sintomas psicóticos, geralmente deixa o indivíduo, mais tarde, sentindo-se cansado e depressivo. Esses efeitos tardios podem ser o resultado da depleção das reservas normais de dopamina e norepinefrina, mas não são nítidas as evidências disso.

A tolerância desenvolve-se rapidamente para euforia e os efeitos anoréxicos da anfetamina, porém mais lentamente para os outros efeitos (estimulação locomotora, comportamento estereotipado e ação simpatomimética periférica).

A dependência à anfetamina parece ser consequência do efeito posterior desagradável que ela produz e da insistente lembrança da euforia, o que leva ao desejo de repetir a dose. Não há síndrome de abstinência física nítida, como ocorre com os opioides. Estima-se que apenas cerca de 5% dos usuários apresentam evolução para a dependência completa, sendo padrão habitual que a dose seja aumentada à medida que se desenvolve a tolerância e depois ocorram "porres" descontrolados em que o usuário toma o fármaco repetidamente durante o período de 1 dia ou mais, ficando continuamente intoxicado. Podem ser consumidas grandes quantidades em tais episódios, com elevado risco de toxicidade aguda, e a demanda pelo fármaco destitui o usuário de seu controle.

Nos animais de experimentação, quando se facilita um acesso ilimitado à anfetamina, fazem uso dela em quantidades tão grandes que morrem dos efeitos cardiovasculares em alguns dias. Dada em quantidades limitadas, também desenvolvem padrão de dependência com consumo exagerado.

Aspectos farmacocinéticos

A anfetamina é rapidamente absorvida do trato gastrintestinal, porém para aumentar a intensidade da "onda" ela também pode ser aspirada ou injetada. Na forma de cristal, a base livre da metanfetamina pode ser queimada e fumada de modo semelhante à cocaína (veja aadiante). A anfetamina atravessa livremente a barreira hematoencefálica. Faz isso mais rapidamente que outras aminas simpatomiméticas de ação indireta, como a **efedrina** ou a **tiramina** (Cap. 14), o que provavelmente explica por que produz efeitos centrais mais acentuados que aqueles fármacos. A anfetamina é eliminada principalmente de modo inalterado na urina, e a taxa de eliminação aumenta quando a urina se torna mais ácida (Cap. 9). A meia-vida plasmática da anfetamina varia de cerca de 5 horas a 20-30 horas, dependendo do fluxo urinário e do pH urinário.

Uso clínico

Transtorno do déficit da atenção com hiperatividade (TDAH). O principal uso das anfetaminas é no tratamento do TDAH, particularmente em crianças. O **metilfenidato** é o fármaco mais comumente usado, em doses mais baixas que aquelas que causariam euforia e outros efeitos adversos. O TDAH é afecção comum em crianças — estima-se que ocorra em até 9% dos jovens — cuja hiperatividade incessante e atenção muito limitada desagregam seu desenvolvimento escolar e social. A eficácia das anfetaminas tem sido confirmada em muitos ensaios controlados. Suspeita-se que distúrbios nas vias de dopamina sejam subjacentes à sintomatologia do TDAH, mas o mecanismo de ação das anfetaminas não está claro.

Outros tratamentos com fármacos para TDAH incluem o inibidor da captura de norepinefrina, a **atomoxetina**, agonistas de receptores α_2 -adrenérgicos, como a **clonidina** e a **guanfacina**. O inibidor da captura de amina, **modafinila**, não foi aprovado para uso pediátrico, mas pode ser eficaz em adultos com TDAH.

Narcolepsia

Essa é uma condição incapacitante, provavelmente uma forma de epilepsia, na qual o paciente súbita e imprevisivelmente adormece em intervalos frequentes durante o dia. A anfetamina é útil, mas não completamente eficaz. A modafinila também é eficaz na redução da necessidade de dormir e está se tornando muito popular como fármaco "de estilo de vida" (Cap. 58) para estudantes e profissionais jovens. O **oxibato de sódio**, o sal de sódio do γ -hidroxibutirato (Cap. 37), é um depressor do SNC que, paradoxalmente, está licenciado para o tratamento de narcolepsia com cataplexia (início abrupto de paralisia de extensão variável, geralmente ativada por emoção, algumas vezes com postura "congelada"). O fármaco é frequentemente usado em excesso (abuso) e é controlado para ser tomado corretamente (em repouso e 2-4 horas após — um despertador é obrigatório!); é prescrito por especialistas no caso de alterações do sono.

Supressores do apetite. Os derivados da anfetamina mostraram-se relativamente sem eficácia no tratamento da obesidade no homem, e têm sido abandonados em razão de sua tendência para causar hipertensão pulmonar, que pode ser tão grave a ponto haver necessidade de transplante de coração-pulmão.

Efeitos adversos

A utilidade clínica limitada da anfetamina é contrabalançada por seus muitos efeitos adversos, incluindo hipertensão, insônia, anorexia, tremores, risco de exacerbar esquizofrenia e risco de dependência. Também foi relatada hemorragia cerebral depois do uso de anfetamina, possivelmente decorrente de pressão arterial agudamente elevada. Há evidências de que o uso habitual de anfetaminas se associe a efeitos psicológicos de longo prazo de muitos tipos, incluindo sintomas psicóticos, ansiedade, depressão e comprometimento cognitivo. A evidência no homem não é conclusiva, mas verificada em conjunto com os dados em animais, é sugerido que as anfetaminas podem causar lesão de longo prazo.

Anfetaminas



- Os principais efeitos são:
 - aumento da atividade motora
 - euforia e excitação
 - insônia
 - anorexia
 - com a administração prolongada, comportamento estereotipado e psicótico.
- Os efeitos devem-se principalmente à liberação de catecolaminas, especialmente norepinefrina e dopamina.
- O efeito estimulante dura algumas horas e é seguido de depressão e ansiedade.
- A tolerância aos efeitos estimulantes desenvolve-se rapidamente, embora possam persistir os efeitos simpatomiméticos periféricos.
- As anfetaminas induzem forte dependência psicológica.
- A psicose por anfetamina, que se assemelha muito à esquizofrenia, pode desenvolver-se depois de uso prolongado.
- As anfetaminas podem ser úteis no tratamento de narcolepsia e também (paradoxalmente) no controle de crianças hipercinéticas. Já não são usadas como supressores do apetite em razão do risco de hipertensão pulmonar.
- Sua principal importância é no abuso de fármacos.

COCAÍNA

A cocaína (Streatfeild, 2002) é encontrada nas folhas de um arbusto sul-americano, a coca. Essas folhas são usadas por suas propriedades estimulantes por nativos da América do Sul, particularmente aqueles de áreas montanhosas, que a usam para reduzir o cansaço durante o trabalho em grandes altitudes.

Considerável significado místico foi ligado aos poderes da cocaína de elevar o espírito humano abatido, e Freud testou o fármaco extensamente em seus pacientes e em sua família, publicando influente monografia, em 1884, preconizando seu uso como psicoestimulante.² O colega oftalmologista de Freud, Köller, obteve suprimentos do fármaco e descobriu sua ação anestésica local (Cap. 42), mas não se comprovou que os efeitos psicoestimulantes da cocaína fossem clinicamente úteis. De outra forma, fizeram com que ela se tornasse um fármaco usado generalizadamente para abuso em países ocidentais. Os mecanismos e tratamento do abuso da cocaína são discutidos no Capítulo 48.

Efeitos farmacológicos

A cocaína se liga aos e inibe os transportadores responsáveis pela captura da dopamina e da norepinefrina nas terminações nervosas (Caps. 14 e 38), potencializando os efeitos periféricos da atividade nervosa simpática e produzindo acentuado efeito estimulante psicomotor.

Nos seres humanos, a cocaína produz euforia, loquacidade, aumento da atividade motora e ampliação do prazer. Os usuários se sentem em alerta, energética e fisicamente fortes e acreditam que possuem capacidades mentais melhoradas. Seus efeitos assemelham-se aos das anfetaminas, embora ela tenha menor tendência para produzir comportamento estereotipado, delírios, alucinações e paranoia. Com dosagem excessiva, podem ocorrer tremores e convulsões, seguidos de depressão respiratória e vasomotora. As ações simpatomiméticas periféricas levam a taquicardia, vasoconstrição e aumento da pressão arterial. A temperatura do corpo pode aumentar pelo aumento da atividade motora, juntamente com redução da perda de calor.

Animais de experimentação rapidamente aprendem a pressionar uma alavanca para se autoadministrarem cocaína e continuarão a consumir a "droga" enquanto o acesso não for limitado. Em camundongos transgênicos que não apresentam o receptor D₂, a melhora dos efeitos locomotores da cocaína é reduzida, porém surpreendentemente a autoadministração da cocaína aumenta, em contraste com outros fármacos, como etanol e morfina (De Mei *et al.*, 2009).

Uso crônico, dependência e tolerância

Sem dúvida a cocaína causa forte dependência psicológica (Cap. 48), mas existe debate sobre o fato de o uso contínuo induzir ou não tolerância e dependência física. Os usuários podem aumentar a dose da "droga", mas isso pode ser reflexo do desejo de efeito maior, e não do desenvolvimento de tolerância. Em animais de experimentação, pode ser observada a sensibilização (o oposto da tolerância), porém a relevância dessa situação em humanos não está clara (Bradberry, 2007). Como a anfetamina, a cocaína não produz síndrome de abstinência nítida, mas pode ocorrer depressão, disforia e fadiga, após o efeito estimulante inicial. A retirada da cocaína, depois da administração por alguns

dias, causa acentuada deterioração do desempenho motor e do comportamento de aprendizado, o que é restaurado pela retomada da dosagem do fármaco. Há, desse modo, grau considerável de dependência psicológica. A cocaína induz dependência psicológica, na qual os usuários buscam os efeitos estimulatórios e eufóricos do fármaco. Os mecanismos celulares por trás do desejo e as abordagens farmacológicas para reduzi-lo são discutidos no Capítulo 48. O padrão de dependência, evoluindo do uso ocasional para a escalada de dosagem ao uso compulsivo, é similar ao visto com as anfetaminas.

Aspectos farmacocinéticos

A cocaína é rapidamente absorvida por muitas vias. Por muitos anos, os suprimentos ilícitos consistiram em um sal hidrocloreto, que poderia ser administrado por inalação nasal ou por via intravenosa. A segunda via produz euforia intensa e imediata, enquanto a inalação nasal produz sensação menos dramática e também tende a causar atrofia e necrose da mucosa nasal e do septo.

O uso de cocaína aumentou expressivamente quando a forma em base livre (*crack*) passou a estar disponível como "droga" de rua. Quando uma solução aquosa de hidrocloreto de cocaína é aquecida com bicarbonato de sódio, são produzidos a base livre da cocaína, água, CO₂ e NaCl. A base livre da cocaína é insolúvel em água, precipita e pode então ser enrolada em "pedras" de *crack*. A base livre da cocaína vaporiza-se perto dos 90°C, muito mais abaixo da temperatura de derretimento do hidrocloreto de cocaína (190°C), que queima em vez de se tornar vapor. Portanto, o *crack* pode ser fumado, com a base livre inalterada sendo rapidamente absorvida pela ampla área de superfície dos alvéolos, levando ao maior efeito no SNC do que aquele obtido inalando-se cocaína. De fato, o efeito é quase tão rápido quanto o da administração intravenosa, e com menos inconveniência e estigma social. As consequências sociais, econômicas e até políticas dessa pequena alteração de formulação têm tido longo alcance.

A duração da ação da cocaína, cerca de 30 minutos, é muito mais curta que a da anfetamina. Ela é rapidamente metabolizada pelo fígado.

Um metabólito da cocaína é depositado nos cabelos, e a análise de seu conteúdo, juntamente com a da haste capilar, permite que seja monitorado o padrão de consumo de cocaína, técnica que tem revelado incidência muito maior de uso da cocaína do que se relata voluntariamente. A exposição à cocaína intraútero pode ser estimada pela análise dos cabelos dos recém-nascidos.

Ocasionalmente, a cocaína ainda é usada topicamente como anestésico local, principalmente em oftalmologia e em pequenas cirurgias de nariz e garganta, mas não tem outros usos clínicos. É um instrumento farmacológico valioso para o estudo da liberação de catecolaminas e sua captura, em razão de sua ação relativamente específica em bloquear a captura de norepinefrina e de dopamina.

Efeitos adversos

Comumente ocorrem efeitos tóxicos nos que abusam de cocaína. Os principais riscos agudos são eventos cardiovasculares sérios (arritmias cardíacas, dissecção aórtica e infarto do miocárdio ou cerebral, ou, ainda, hemorragia). Dano progressivo do miocárdio pode levar à insuficiência cardíaca até na ausência de história de efeitos cardíacos agudos.

A cocaína pode comprometer gravemente o desenvolvimento intrauterino do cérebro (Volpe, 1992). O tamanho do cérebro reduz-se significativamente em bebês expostos à cocaína na gravidez, e aumentam as malformações neurológicas e de extremidades. A incidência de lesões cerebrais isquêmicas e hemorrágicas e de morte súbita infantil também é maior em bebês expostos à cocaína. A interpretação dos dados é difícil porque muitos que abusam de cocaína também usam outras "drogas" ilícitas que podem afetar o

²Em 1860, um farmacêutico de origem corsa, Mariani, desenvolveu bebidas contendo cocaína, Vin Mariani e Thé Mariani, que eram vendidas com sucesso como tônicos. Logo alguns imitadores começaram a movimentar-se, e o Thé Mariani tornou-se o precursor da Coca-Cola. Em 1903, a cocaína foi removida da Coca-Cola em razão de sua associação cada vez maior a dependência e criminalidade (Courtwright, 2001, traz um relato vivo).

Cocaína



- A cocaína atua inibindo a captura de catecolaminas (especialmente dopamina) pelas terminações nervosas.
- Os efeitos comportamentais da cocaína são muito semelhantes aos das anfetaminas, embora os efeitos psicomiméticos sejam mais raros. A duração é mais curta.
- A cocaína usada na gravidez compromete o desenvolvimento fetal e pode produzir malformações fetais.
- A cocaína produz forte dependência psicológica.

desenvolvimento fetal, mas a probabilidade é que a cocaína seja altamente prejudicial.

A dependência, principal efeito adverso psicológico das anfetaminas e da cocaína, tem efeitos potencialmente graves sobre a qualidade de vida (Cap. 48).

METILXANTINAS

Várias bebidas, particularmente o chá, o café e o cacau, contêm metilxantinas, às quais se devem seus efeitos estimulantes centrais leves. Os principais compostos responsáveis são a **cafeína** e a **teofilina**. As nozes da planta cola também contêm cafeína, que está presente em refrigerantes com sabor de cola. No entanto, as fontes mais importantes são, de longe, o café e o chá, responsáveis por mais de 90% do consumo de cafeína. Uma xícara de café instantâneo ou chá forte contém 50-70 mg de cafeína, enquanto o café filtrado contém cerca de duas vezes mais. Entre os adultos, em países onde se bebem chá e café, o consumo diário médio de cafeína é de cerca de 200 mg. Fredholm *et al.* (1999) fornecem mais informações sobre a farmacologia e toxicologia da cafeína.

Efeitos farmacológicos

As metilxantinas têm as seguintes ações farmacológicas importantes:

- estimulação do SNC
- diurese (Cap. 28)
- estimulação do músculo cardíaco (Cap. 21)
- relaxamento da musculatura lisa, especialmente da musculatura brônquica (Cap. 27).

Os dois últimos efeitos assemelham-se aos da estimulação dos receptores β -adrenérgicos (Caps. 14, 21 e 27). Acredita-se que isso ocorra porque as metilxantinas (especialmente a **teofilina**) inibem a fosfodiesterase, que é responsável pelo metabolismo intracelular de AMPc (Cap. 3). Desse modo, aumentam o AMPc intracelular e produzem efeitos que simulam os de mediadores que estimulam a adenilato-cicase. As metilxantinas também antagonizam muitos dos efeitos da adenosina, atuando sobre os receptores A_1 e A_2 (Cap. 16). Camundongos transgênicos que não possuem receptores A_2 funcionais são anormalmente ativos e agressivos e deixam de mostrar aumento da atividade motora em resposta à cafeína (Ledent *et al.*, 1997), sugerindo que o antagonismo nos receptores A_2 seja responsável por parte, pelo menos, de sua ação estimulante no SNC. A cafeína também sensibiliza os receptores de rianodina (Cap. 4), porém esse efeito ocorre em concentrações mais elevadas (> 10 mmol/l) do que aquelas alcançadas na ingestão recreativa da cafeína. A concentração de cafeína alcançada no plasma e no cérebro depois de duas ou três xícaras de café forte — cerca de 100 μ mol/l — é suficiente para produzir apreciável bloqueio dos receptores de adenosina e pequeno grau de inibição da fosfodiesterase. O efeito diurético provavelmente decorre de vasodilatação da arteríola

Metilxantinas



- Cafeína e teofilina produzem efeitos estimulantes psicomotores.
- O consumo médio de cafeína de bebidas é de cerca de 200 mg/dia.
- Os principais efeitos psicológicos são redução do cansaço e melhora do desempenho mental, sem euforia. Até grandes doses não causam comportamento estereotipado ou efeitos psicomiméticos.
- As metilxantinas atuam principalmente por antagonismo em receptores A_2 da purina e, em parte, inibindo a fosfodiesterase, produzindo assim efeitos semelhantes aos dos agonistas dos receptores β -adrenérgicos.
- As ações periféricas são exercidas principalmente sobre o coração, a musculatura lisa e o rim.
- A teofilina é usada clinicamente como broncodilatador; a cafeína não é usada clinicamente.

glomerular aferente, causando aumento da taxa de filtração glomerular.

A cafeína e a teofilina têm efeitos estimulantes muito parecidos sobre o SNC. Em humanos, nota-se redução do cansaço, com melhora da concentração e um fluxo de pensamento mais claro. Isso é confirmado por estudos objetivos, que têm mostrado que a cafeína reduz o tempo de reação e produz aumento na velocidade em que cálculos simples podem ser realizados (embora sem muita melhora na precisão). O desempenho nas tarefas motoras, como digitar e dirigir de maneira simulada, também melhora, particularmente em indivíduos cansados. Tarefas mentais, como a aprendizagem de sílabas, testes de associação e assim por diante, também são facilitadas por doses moderadas (até 200 mg de cafeína ou cerca de duas xícaras de café), mas prejudicadas por doses maiores. A insônia é comum. Por comparação com as anfetaminas, as metilxantinas produzem menos estimulação locomotora e não induzem euforia, padrões de comportamento estereotipados ou estado psicótico, mas seus efeitos sobre o cansaço e a função mental são semelhantes.

Desenvolve-se tolerância e hábito em pequena escala, porém muito menor do que com as anfetaminas, e são discretos os efeitos da retirada. A cafeína não é autoadministrada por animais e não pode ser classificada como fármaco produtor de dependência.

Uso clínico e efeitos adversos

Há alguns usos clínicos para a cafeína. É associada à aspirina em algumas preparações para tratar cefaleias e outras dores, e com a ergotamina em algumas preparações para enxaqueca, sendo o objetivo produzir sensação de alerta levemente agradável. A teofilina (formulada como **aminofilina**) é usada principalmente como broncodilatador no tratamento de crises intensas de asma (Cap. 27). A cafeína tem poucos efeitos adversos e é segura até em doses muito elevadas. Testes *in vitro* mostram que tem atividade mutagênica, e grandes doses são teratogênicas em animais. No entanto, estudos epidemiológicos não têm mostrado evidência de efeitos carcinogênicos ou teratogênicos quando os humanos fazem uso de chá ou café.

OUTROS ESTIMULANTES

A **arecolina**, um agonista colinérgico, é estimulante leve, presente na noz de betel. Seu uso é amplamente difundido

na Índia, Tailândia, Indonésia e em outras culturas asiáticas. A arecolina melhora o aprendizado e a memória.

A **catinona** e a **catina** são ingredientes ativos encontrados no arbusto *khat*. A mastigação de suas folhas é popular em partes da África, como Etiópia e Somália, e seu uso está se espalhando pelas populações nos países ocidentais.

Nitritos como o **nitrito de amila** (Cap. 21) produzem euforia à medida que os batimentos cardíacos aumentam e o sangue flui para a cabeça. Cefaleia, tontura, náusea e sensação de flutuação, assim como a experiência de desaceleração do tempo, são vivenciadas. O prazer sexual pode ser aumentado.

FÁRMACOS PSICOTOMIMÉTICOS

Os fármacos psicotomiméticos (também denominados fármacos *psicodélicos* ou *alucinógenos*) afetam o pensamento, a percepção e o humor, sem causar acentuada estimulação psicomotora ou depressão (Nichols, 2004). Pensamentos e percepções tendem a tornarem-se distorcidos e oníricos, em lugar de serem simplesmente mais aguçados ou vagos, e a mudança de humor, da mesma forma, é mais complexa que a simples mudança na direção da euforia ou da depressão. O importante é que os psicotomiméticos não causam dependência, embora seus efeitos psicológicos se sobreponham aos dos psicoestimulantes maiores fortemente promotores de hábito, como a cocaína e as anfetaminas.

Os psicotomiméticos incluem os seguintes:

- Os fármacos que atuam sobre os transportadores ou receptores de 5-hidroxitriptamina (5-HT). Estes incluem a **dietilamida do ácido lisérgico (LSD)**, a **psilocibina** e a **mescalina**, que são agonistas nos receptores 5-HT₂ (Caps. 15 e 38), e a **MDMA (ecstasy)**, que atua principalmente por inibição da captura de 5-HT. A MDMA também atua sobre muitos outros receptores e transportadores (Green *et al.*, 2003) e tem os efeitos psicoestimulantes poderosos e típicos das anfetaminas, bem como efeitos psicotomiméticos.
- A **cetamina** e a **fenciclidina** são antagonistas nos receptores de glutamato do tipo NMDA.
- **Δ⁹-tetra-hidrocanabinol (THC)**, ingrediente ativo da *cannabis*, produz mistura de efeitos psicotomiméticos e depressivos semelhantes, porém menos pronunciados que aqueles produzidos pelo LSD. Esse fármaco é estudado em detalhes no Capítulo 18.
- A **salvinorina A** é agonista dos receptores κ-opioides.

LSD, PSILOCIBINA E MESCALINA

O **LSD** é um psicotomimético excepcionalmente potente, capaz de produzir fortes efeitos no homem, em doses inferiores a 1 µg/kg. É um derivado químico do ácido lisérgico, que ocorre no fungo do cereal *ergot* (Cap. 15) e foi primeiramente sintetizado por Hoffman, em 1943. Hoffman engoliu deliberadamente cerca de 250 µg de LSD (a dose limite é agora conhecida como sendo ao redor de 20 µg) e escreveu sobre a experiência 30 anos mais tarde: "As faces daqueles que estavam ao meu redor pareciam máscaras coloridas grotescas... acentuada inquietação motora, alternando com paralisia... sensação pesada na cabeça, extremidades e no corpo inteiro, como se estivessem cheios de chumbo... reconhecimento claro de minha condição, estado em que algumas vezes observava, à maneira de um observador independente, que eu gritava meio loucamente." Esses efeitos duraram algumas horas, após as quais Hoffman adormeceu "e acordou, na manhã seguinte, sentindo-se perfeitamente bem". À parte desses efeitos psicológicos dramáticos, o LSD tem poucos efeitos fisiológicos.

A **mescalina**, que é derivada de um cacto mexicano, sendo conhecida como alucinógeno há muitos séculos, ficou famosa com Aldous Huxley, em *The Doors of Perception*

(*As Portas da Percepção*). É quimicamente relacionada com a anfetamina.

A **psilocibina** é obtida de um fungo (conhecido coloquialmente como cogumelo mágico). Os efeitos da ingestão de psilocina são os mesmos experimentados com o LSD.

Efeitos farmacológicos

Os principais efeitos desses fármacos são sobre a função mental, mais notavelmente a alteração da percepção, de tal modo que imagens e sons pareçam distorcidos e fantásticos. Ocorrem alucinações — visuais, auditivas, táteis ou olfativas —, e as modalidades sensitivas podem ficar confusas, de modo que os sons sejam percebidos como visões. Os processos de pensamento tendem a ficar ilógicos e desconectados, mas os indivíduos têm o discernimento de que seu distúrbio é induzido pelo fármaco e, em geral, acham a experiência hilariante. Ocasionalmente, em especial se o usuário já está ansioso, o LSD produz uma síndrome extremamente perturbadora (a "viagem ruim"), na qual a experiência alucinatória assume qualidade ameaçadora e pode ser acompanhada de delírios paranoicos. Além disso, foram relatados *flashbacks* da experiência alucinatória semanas ou meses mais tarde.

O LSD atua sobre vários subtipos de receptores 5-HT (Caps. 15 e 38); acredita-se que seus efeitos psicotomiméticos sejam mediados principalmente pelas ações agonistas no receptor 5-HT_{2A} (Nichols, 2004). Inibe as descargas de neurônios contendo 5-HT nos núcleos da rafe (Cap. 38), aparentemente atuando como agonista nos autorreceptores inibitórios dessas células. A importância dessa resposta para os efeitos psicotomiméticos não é clara. A psilocibina é defosforilada à psilocina, que é um agonista de diferentes receptores de 5-HT, inclusive o receptor 5-HT_{2A}. O mecanismo de ação da mescalina é menos bem definido. Existem relatórios contraditórios sobre a atividade nos receptores 5-HT_{2A}. Também foi descrita sua ação como inibidor do transporte de monoaminas.

Os principais efeitos dos psicotomiméticos são subjetivos, de modo que não é surpreendente que não tenham sido descobertos testes em animais que confiavelmente prevejam atividade psicotomimética no homem.³

Dependência e efeitos adversos

Os psicotomiméticos não são amplamente autoadministrados por animais de experimentação. Na verdade, diferentemente da maioria dos fármacos que o homem amplamente abusa, têm propriedades aversivas, e não de reforço, nos testes de comportamento. A tolerância aos seus efeitos desenvolve-se muito rapidamente, mas não há síndrome de abstinência física em animais ou no homem.

Tem havido muita preocupação com relatos de que o LSD e outros psicotomiméticos, além de causar "viagens ruins" potencialmente perigosas, podem levar a distúrbio mental mais persistente (Abraham & Aldridge, 1993). *Flashbacks* inesperados podem ser muito perturbadores. Além disso, há casos registrados em que a alteração de percepção e as alucinações têm durado até 3 semanas, após dose única de LSD, e de precipitação de crises em pacientes esquizofrênicos.

MDMA (ECSTASY)

A MDMA (3,4-metilenodioximetanfetamina) é amplamente usada como "droga de festa", em razão da euforia, perda de inibições e onda de energia que induz. É um fármaco

³Um dos testes mais bizarros envolve aranhas, cujas teias normalmente elegantes e simétricas tornam-se desordenadas e irregulares quando os animais são tratados com LSD. Vale a pena procurar na Internet por "aranhas LSD" para ver as imagens.

estimulante que também possui efeitos alucinógenos leves. Sua experiência de uso foi associada ao uso de anfetamina ou de LSD fraco.

Efeitos farmacológicos

Embora seja um derivado das anfetaminas (Fig. 47.1), afeta a função das monoaminas de maneira diferente das anfetaminas (Green *et al.*, 2003; Morton, 2005; Iversen, 2006). Inibe os transportadores de monoaminas, principalmente o transportador de 5-HT, e também libera 5-HT, sendo o efeito resultante um grande aumento de 5-HT livre em certas regiões do cérebro, seguido de depleção. Ocorrem alterações semelhantes, porém menores, em relação à dopamina e à norepinefrina. De maneira simples, os efeitos sobre a função da 5-HT determinam os efeitos psicotomiméticos, enquanto as alterações de dopamina e norepinefrina são responsáveis pela euforia inicial e disforia de rebote mais tardiamente. Embora não causadora de dependência, a MDMA traz graves riscos, tanto de maneira aguda como no longo prazo.

Podem ocorrer doença e morte súbita mesmo depois de pequenas doses de MDMA. Isso pode ocorrer devido a vários fatores:

- Hipertermia aguda (Fig. 47.2), resultando em lesão da musculatura esquelética e insuficiência renal. Ainda não está claro como esse efeito é produzido em humanos. Pode ser mediada centralmente através da ativação dos receptores dopaminérgicos de 5-HT. Isso pode refletir a ação da MDMA sobre a função mitocondrial, exacerbada por danças em que se gasta muita energia e por alta temperatura ambiente. Parece que certos indivíduos podem ser particularmente suscetíveis a esse risco.
- Excesso do consumo e retenção de água. A MDMA causa secreção inapropriada do hormônio antidiurético, causando sede, super-hidratação e hiponatremia ("intoxicação por água"). Os sintomas incluem tontura e desorientação, levando a colapso e coma.
- Falência cardíaca em indivíduos com condição cardíaca não diagnosticada.

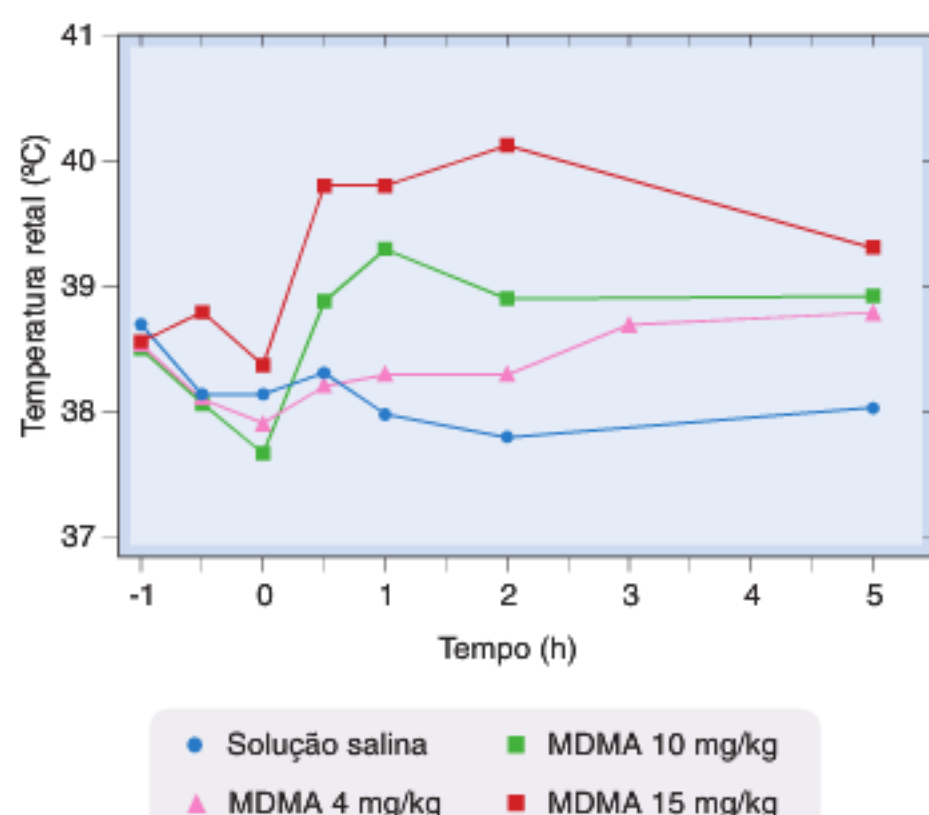


Fig. 47.2 Uma única injeção de MDMA causa aumento da temperatura corpórea em ratos de acordo com a dose. Fármaco administrado no tempo zero. (Reproduzida com a permissão de Green *et al.*, 2004.)

Os efeitos tardios da MDMA persistem por alguns dias e compreendem depressão, ansiedade, irritabilidade e aumento da agressividade — a "melancolia do meio da semana". Também há evidências de efeitos deletérios de longo prazo sobre a memória e a função cognitiva em grandes consumidores de MDMA. Em estudos animais, a MDMA pode causar degeneração dos neurônios de 5-HT e dopamina, mas não se tem certeza se isso ocorre no homem (Morton, 2005).

Cápsulas e pó ilícitos de *ecstasy* algumas vezes sofrem contaminação ou são completamente substituídos por **para-metoxianfetamina**, que produz efeitos comportamentais semelhantes, porém pode ser mais perigosa para o usuário. Outro fármaco relacionado é a **4-bromo-2,5-dimetoxifenilamina** (2CB).

CETAMINA E FENCICLIDINA

A **cetamina** (*Special K*) é um anestésico dissociativo (Cap. 40), atualmente usado como fármaco recreacional. Um análogo, a **fenciclidina** (PCP, "pó de anjo") era um alucinógeno popular na década de 1970, porém seu uso declinou. Esses fármacos produzem a sensação de euforia. Em doses mais elevadas podem causar alucinações e sensação de desligamento, desorientação e torpor. A PCP foi descrita como causadora de episódios psicóticos e é usada em animais de experimentação para a produção de um modelo para a esquizofrenia (ver Cap. 45 e Morris, *et al.*, 2005).

Efeitos farmacológicos

Seu principal efeito farmacológico é o bloqueio do canal receptor de NMDA (Cap. 37). Certa vez, isso foi erroneamente descrito como "ação nos receptores de σ -opioides". O uso prolongado e regular da cetamina pode resultar em dor intensa na bexiga, através de mecanismo desconhecido até o momento. A combinação da cetamina com fármacos depressivos como álcool, barbitúricos e heroína pode resultar em superdosagem perigosa.

OUTROS FÁRMACOS PSICOTOMIMÉTICOS

A **salvinorina A** é um agente alucinógeno presente na planta americana *Salvia divinorum*, membro da família da menta. Originalmente, era utilizada pelos mazatecas no México; recentemente, seu uso se espalhou e ficou conhecido como **ecstasy herbal**. É agonista dos receptores κ -opioides (Cap. 41).⁴ Em doses elevadas, pode ocorrer delírio.

A **DMT** (dimetiltriptamina) e a **DOM** (2,5-dimetóxi-4-metilanfetamina) são fármacos alucinógenos sintéticos que produzem efeitos semelhantes aos do LSD.

Os antagonistas dos receptores muscarínicos (Caps. 13 e 36) **hioscina**, **hiosciamina** e **atropina** são encontrados em diferentes plantas, incluindo meimembro e mandrágora. O consumo pode causar alucinações, sonolência e desorientação.

A **ibogaína** é encontrada na casca da raiz dos arbustos de iboga na África, América do Sul e Austrália. Em doses elevadas, é alucinógena. Os usuários descreveram desejo discreto de fazer uso de outros fármacos, como cocaína e heroína, orientando que a ibogaína seja investigada como potencial tratamento para dependência de "drogas" (Cap. 48).

⁴Em testes clínicos na fase I de agonistas κ sintéticos como potenciais agentes analgésicos, esses fármacos foram reportados por induzir a sensação de euforia. Talvez os voluntários "normais" nesse teste tenham sido perturbados pelas alucinações que provavelmente vivenciaram. Interessantemente, um agonista κ de ocorrência natural tornou-se uma "droga" recreativa.

Psicotomiméticos



- Os principais tipos são:
 - **dietilamida do ácido lisérgico (LSD)**, **psilocibina** e **mescalina** (ações relacionadas com a 5-hidroxitriptamina [5-HT] e catecolaminas)
 - **metilenodioximetanfetamina (MDMA, ecstasy)**
 - **fenciclidina**.
- Seu principal efeito é causar distorção sensitiva de natureza fantástica e alucinatória.
- O LSD é excepcionalmente potente, produzindo sensação de dissociação duradoura e distúrbio do pensamento, algumas vezes com alucinações e delírios assustadores, que podem levar à violência. Os episódios alucinatórios podem retornar depois de longo intervalo.
- O LSD e a fenciclidina precipitam crises esquizofrênicas em pacientes suscetíveis, e o LSD pode causar alterações psicopatológicas duradouras.
- O LSD parece atuar como agonista nos receptores de 5-HT_{2A}.
- A MDMA é um análogo da amfetamina que tem efeitos psicoestimulantes, bem como psicotomiméticos potentes.
- A MDMA pode causar reação hipertérmica aguda bem como ingestão ou retenção de água excessiva, algumas vezes fatal.
- Os psicotomiméticos não causam dependência física e tendem a ser aversivos, ao invés de reforçantes, em modelos animais.
- A cetamina e a fenciclidina atuam bloqueando o canal do receptor NMDA ativado por glutamato.

REFERÊNCIAS E LEITURA ADICIONAL

Referência geral

Courtwright, D.T., 2001. Forces of habit: drugs and the making of the modern world. Harvard University Press, Cambridge. (*Um registro histórico vívido dos fármacos que viciam*)

Psicoestimulantes

Bradberry, C.W., 2007. Cocaine sensitization and dopamine mediation of cue effects in rodents, monkeys, and humans: areas of agreement, disagreement, and implications for addiction. *Psychopharmacology* 191, 705–717.

De Mei, C., Ramos, M., Litaka, C., Borrelli, E., 2009. Getting specialized: presynaptic and postsynaptic dopamine D₂ receptors. *Curr. Opin. Pharmacol.* 9, 53–58.

Fredholm, B.B., Battig, K., Holmes, J., et al., 1999. Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacol. Rev.* 51, 83–133. (*Artigo de revisão abrangente que trata dos aspectos farmacológicos, comportamentais e sociais*)

Iversen, L.L., 2006. Speed, ecstasy, ritalin. The science of amfetamines. Oxford University Press, Oxford and New York. (*Livro confiável sobre todos os aspectos das propriedades, do uso e do abuso das anfetaminas*)

Ledent, C., Vaugeois, J.M., Schiffmann, S.N., et al., 1997. Aggressiveness, hypoalgesia and high blood pressure in mice lacking the adenosine A_{2A} receptor. *Nature* 388, 674–678. (*Estudo de camundongos transgênicos que mostra uma perda dos efeitos estimulantes da cafeína em camundongos desprovidos de receptores A₂*)

Seiden, L.S., Sabol, K.E., Ricaurte, G.A., 1993. Amphetamine: effects on catecholamine systems and behavior. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 33, 639–677.

Streatfeild, D., 2002. Cocaine: a definitive history. Diane Publishing Co., Derby, PA.

Volpe, J.J., 1992. Effect of cocaine on the fetus. *N. Engl. J. Med.* 327, 399–407.

Psicotomiméticos

Abraham, H.D., Aldridge, A.M., 1993. Adverse consequences of lysergic acid diethylamide. *Addiction* 88, 1327–1334.

Green, A.R., Mehan, A.O., Elliott, J.M., et al., 2003. The pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'ecstasy'). *Pharm. Rev.* 55, 463–508.

Green, A.R., O'Shea, E., Colado, I., 2004. A review of the mechanisms involved in the acute MDMA (ecstasy)-induced hyperthermic response. *Eur. J. Pharmacol.* 500, 3–13.

Morris, B.J., Cochran, S.M., Pratt, J.A., 2005. PCP: from pharmacology to modelling schizophrenia. *Curr. Opin. Pharmacol.* 5, 101–106. (*Revisão que discute que o bloqueio dos canais NMDA pela fenciclidina simula a esquizofrenia humana*)

Morton, J., 2005. Ecstasy: pharmacology and neurotoxicity. *Curr. Opin. Pharmacol.* 5, 79–86. (*Revisão curta e útil que enfoca os efeitos adversos da MDMA*)

Nichols, D.E., 2004. Hallucinogens. *Pharmacol. Ther.* 101, 131–181. (*Artigo de revisão abrangente que enfoca os receptores da 5-HT_{2A} como alvo dos fármacos psicomiméticos*)

Convulsivos e estimulantes respiratórios

Yost, C.S., 2006. A new look at the respiratory stimulant doxapram. *CNS Drug Rev.* 12, 236–249.

48

Hábito, dependência e abuso de fármacos

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Neste capítulo, nós consideraremos os fármacos que são consumidos por escolha pessoal, e não porque são prescritos por médico. Esses fármacos são amplamente consumidos, pois proporcionam prazer (hedônicos). A relação dos fármacos mais frequentemente utilizados é apresentada na Tabela 48.1, e inclui fármacos que são utilizados com propósitos medicinais (p. ex., anestésicos gerais, benzodiazepínicos, opioides e alguns estimulantes), fármacos não terapêuticos, que são legais em alguns países (p. ex., nicotina e etanol), e muitos outros que são amplamente utilizados, embora sua produção, venda e consumo tenham sido declarados ilegais na maioria dos países ocidentais.

As razões pelas quais a utilização de determinado fármaco em particular é vista como problema da sociedade — e, portanto, pode ser considerada como “abuso de droga” — são complexas e fogem do objetivo deste livro. O fármaco e sua atividade farmacológica são apenas o ponto inicial. Para muitos fármacos de abuso, mas não todos, sua utilização contínua leva à dependência. Aqui, nós revisamos de maneira resumida as classes de fármacos, os processos biológicos por trás da dependência, e descrevemos em detalhes a farmacologia de dois importantes fármacos que não apresentam papel terapêutico, porém são consumidos em larga escala, e que são a nicotina e o etanol. Outros fármacos de abuso são descritos em outros capítulos deste livro (Tabela 48.1). Os fármacos relacionados “com o estilo de vida” e com o “esporte” são discutidos no Capítulo 58.

Para mais informações sobre os vários aspectos do abuso de fármacos, ver Winger *et al.* (2004), Karch (2006) e Koob & Le Moal (2006).

USO E ABUSO DE FÁRMACOS

Uma variação de termos é utilizada, algumas vezes de forma trocada e outras de maneira incorreta, para descrever os fármacos utilizados e as consequências da administração dos mesmos. Os termos que devem ser evitados são listados na Tabela 48.2. Outros termos mais utilizáveis são definidos no texto a seguir.

Ampla e sempre maior quantidade de fármacos é utilizada para alterar o humor e a percepção. Estes variam de fármacos que também são utilizados como medicamentos, passando por fármacos sintéticos não medicinais, até preparações herbais (Tabela 48.1). A popularidade de cada um varia entre as diferentes sociedades ao redor do mundo e, dentro dessas sociedades, entre os diferentes grupos de indivíduos.¹ Frequentemente, os usuários farão uso de mais de um fármaco

concomitante ou sequencialmente. O uso de múltiplos fármacos é uma área com poucas pesquisas, tanto sobre como é realizado e como diferentes fármacos podem interagir, quanto em relação ao potencial de danos que podem surgir devido a tais práticas (p. ex., o etanol altera o metabolismo da cocaína, resultando na produção de *cocaetilenol*, a qual é mais potente que a cocaína e possui maior toxicidade cardiovascular). Em geral, a utilização em sequência tem como objetivo reduzir os efeitos adversos provenientes do primeiro fármaco (p. ex., o uso de benzodiazepínicos, quando os efeitos são causados por estimulantes).

À primeira vista, os fármacos listados na Tabela 48.1 formam um grupo farmacológico extremamente heterogêneo; podemos encontrar pouco em comum nos níveis celular e molecular entre, digamos, a morfina, a cocaína e o LSD. O que os conecta é o fato de as pessoas acharem seus efeitos prazerosos (hedônicos) e por isso mostrarem tendência para repetir a experiência. A experiência com determinado fármaco pode ocorrer na forma de euforia intensa, melhora do humor, alucinações, estimulação, sedação ou acalmia, dependendo do fármaco particularmente usado.

O uso de fármacos envolve efeitos no cérebro que podem ser tanto agudos quanto crônicos (Fig. 48.1). O efeito agudo imediato no humor é a razão pela qual ele é usado. Para alguns fármacos (p. ex., as anfetaminas, Cap. 47), esse efeito pode ser seguido de repercussão negativa ou fase depressiva. A utilização persistente de um fármaco pode levar à utilização compulsiva do mesmo (hábito/dependência — estado complexo que envolve tanto dependência psicológica quanto fisiológica) e ao desenvolvimento de tolerância. A dependência psicológica pode desencadear desejo intenso mesmo quando o usuário está livre da “droga” há meses ou anos.

ADMINISTRAÇÃO DE “DROGAS” DE ABUSO

Para as “drogas” que induzem sensações fortes de euforia, existem dois componentes nessa experiência: um efeito inicial rápido (a *agitação* ou *zumbido*) e o efeito prazeroso prolongado (a *onda*). A intensidade do efeito inicial é determinada pela velocidade de entrada do fármaco no cérebro, promovendo a ativação do mecanismo efector. Para muitos usuários casuais de “droga”, a facilidade da administração é definida pela via pela qual ela é usada (p. ex., fumar, engolir ou aspirar uma “droga” é relativamente fácil). Entretanto, para os usuários de “drogas” que buscam uma experiência mais intensa, a via de administração e a escolha da “droga” tornam-se importantes. A injeção intravenosa ou o fumar resultam em absorção mais rápida da “droga” do que quando a mesma é administrada por via oral. A heroína, a cocaína, as anfetaminas, o tabaco e a *cannabis* são utilizados por uma dessas vias. A heroína é mais popular que a morfina como “droga” de abuso. Isso é devido ao fato de a heroína entrar no cérebro mais rapidamente que a morfina. Entretanto, a heroína sozinha não interage com os receptores opioides, mas é rapidamente desacetilada para 6-acetilmorfina e morfina, agonistas dos receptores μ (Cap. 41).

DANOS CAUSADOS POR “DROGAS” DE ABUSO

Todas as “drogas” de abuso são danosas em diferentes extensões. Os efeitos adversos podem ser resultado de superdosa-

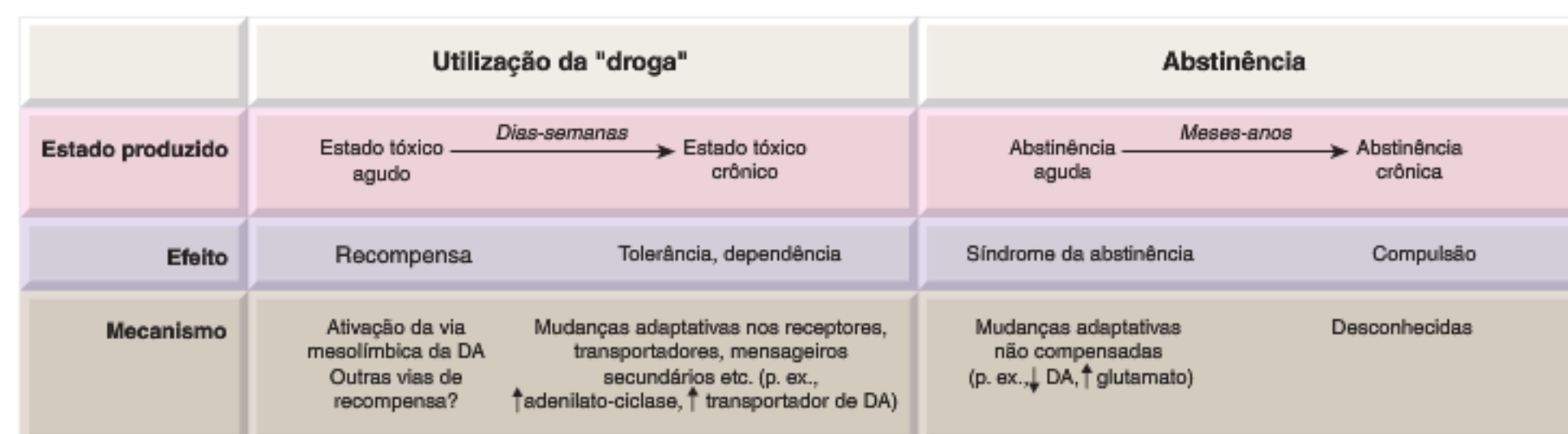
¹Pesquisa recente, realizada em uma cidade do Reino Unido, mostrou que entre os frequentadores de boates em uma sexta-feira à noite, a escolha do fármaco estava associada com o tipo de música tocada no local (Measham & Moore, 2009).

Tabela 48.1 Principais substâncias das quais se faz uso abusivo

Tipo	Exemplos	Possibilidade de dependência	Capítulo em que se discutem
Opioides	Morfina	Muito forte	41
	Diamorfina (heroína)	Muito forte	41
	Metadona	Muito forte	41
	Oxicodona	Muito forte	41
Depressores do sistema nervoso central	Etanol	Forte	Este capítulo
	Barbitúricos	Forte	43
	Anestésicos em geral (p. ex., N ₂ O, propofol)	Moderada	40
	Cetamina	Moderada	40
	Solventes	Forte	—
Ansiolíticos e fármacos hipnóticos	Benzodiazepínicos	Moderada	43
	GHB (γ -hidroxi-butirato)	Provavelmente moderada	37
Estimulantes psicomotores	Anfetaminas	Forte	47
	Cocaína	Muito forte	47
	MDMA (<i>ecstasy</i>) – ácido N-metil-D-aspartico (<i>ecstasy</i>)	Fraca ou ausente	47
	Nicotina	Muito forte	Este capítulo
Agentes psicotomiméticos	Dietilamida do ácido lisérgico	Fraca ou ausente	47
	Mescalina	Fraca ou ausente	47
	Maconha (<i>cannabis</i>)	Fraca	18

Tabela 48.2 Glossário de termos frequentemente usados e “abusados”

Viciado	Pessoa para a qual o desejo de experimentar os efeitos de uma “droga” se sobrepõe a qualquer consideração em relação aos sérios problemas físicos, sociais ou psicológicos que a mesma possa vir a causar ao próprio indivíduo ou a outros. Geralmente utilizado em círculos não científicos para transmitir intenção criminosa e, por isso, caiu em desuso com os envolvidos no tratamento de pessoas com problemas relacionados com a “droga”
Mau uso da “droga”	Uso não medicinal da “droga” (embora alguns não considerem a utilização de “drogas” com o sentido de alterar o humor ou induzir alucinações como mau uso ou “abuso”)
Drogado	Termo pejorativo que descreve um indivíduo que é dependente de “droga”
Narcóticos	Originalmente usado como um termo para descrever os opioides, já que estes induzem sonolência (narcose). Subsequentemente, esse termo vem sendo utilizado por leigos para descrever uma variedade de “drogas” com potencial de abuso (incluindo a cocaína, que é um estimulante!)
Uso recreativo de “drogas”	Originalmente utilizado para descrever todas as “drogas” com potencial de abuso, algumas vezes é utilizado para descrever “drogas” usadas em bares/casas noturnas/discotecas
Automedicação	Utilização de uma “droga” com potencial de abuso para compensar alguma condição médica, por exemplo, dor, depressão
Uso de substâncias	Alguns governos não consideram o etanol como “droga”, portanto, “uso da substância” (ou “abuso da substância”) é utilizado para incluir o etanol

**Fig. 48.1** Mecanismos celulares e fisiológicos envolvidos na dependência de fármacos, mostrando a relação entre os efeitos imediatos e tardios do uso da “droga” e de sua retirada. DA, dopamina.

gem (p. ex., depressão respiratória produzida por opioides), de efeitos sobre tecidos outros que não o cérebro (p. ex., necrose do septo nasal resultante do uso crônico de cocaína), da via de administração (p. ex., HIV e outras infecções em usuários de “drogas” que compartilham agulhas), de efeitos não relacionados com as ações específicas da “droga” (p. ex., carcinogenicidade do fumo do tabaco, dor grave na bexiga causada por usuários de cetamina) ou da utilização para propósitos ilegais (p. ex., flunitrazepam ou γ -hidroxibutirato como “drogas” para estupro). Muitos dos principais danos estão relacionados com a capacidade de algumas “drogas” de induzir dependência (p. ex., psicoestimulantes, opioides, etanol e tabaco) ou de revelar suscetibilidade a doenças psicóticas em alguns indivíduos (p. ex., anfetaminas e *cannabis*).

Uma tentativa de produzir uma escala racional de danos, baseando-se na avaliação de um quadro de especialistas em risco físico, dependência e custo social, foi descrita por Nutt *et al.* (2010), que questionaram se tais classificações deveriam influenciar a maneira como o governo policia e pune os indivíduos por fornecer e usar algumas “drogas” em particular. Como esperado, o etanol, a heroína e a cocaína foram julgados como os mais danosos, e a *cannabis*, o LSD e o *ecstasy* (MDMA, Cap. 47) como menos lesivos — uma ordem que não é refletida na classificação dessas “drogas” dentro das leis do Reino Unido.²

DEPENDÊNCIA DE “DROGAS”

A dependência de um fármaco descreve a condição humana na qual a utilização da “droga” se torna compulsiva, tendo prioridade sobre outras necessidades e, geralmente, com consequências adversas graves. A dependência torna-se problema quando:

- o desejo torna-se tão insistente que domina o estilo de vida do indivíduo e prejudica sua qualidade de vida
- o próprio hábito causa prejuízo real ao indivíduo ou à comunidade.

Exemplos do último tópico são a incapacidade mental e a lesão hepática causadas pelo etanol, as muitas doenças associadas ao tabagismo, o alto risco de infecção (especialmente pelo HIV), o risco sério de superdosagem (com a maioria dos narcóticos) e o comportamento criminoso ao qual os viciados recorrem quando precisam financiar seu hábito.

A dependência pode envolver um estado de dependência tanto psicológica quanto física. Estudos de famílias mostram claramente que a suscetibilidade à dependência é característica hereditária, e muitos genes foram descritos como candidatos, com foco maior nos genes que estão envolvidos no metabolismo de transmissores, receptores etc. (Mayer & Höllt, 2005). A conclusão geral é que cada variante de muitos genes diferentes apresenta uma pequena contribuição para a suscetibilidade geral de um indivíduo ao vício — um cenário familiar que fornece algumas indicações para intervenções terapêuticas. Os polimorfismos nos genes de metabolização do etanol (ver seção adiante sobre etanol) são o melhor exemplo de genes que afetam diretamente a tendência ao abuso de uma “droga”.

²Ao determinar o papel da sociedade em relação às “drogas”, a mídia possui papel de influência. No Reino Unido, as mortes devidas ao consumo de *ecstasy* (em torno de 60 por ano) em geral são amplamente divulgadas pela imprensa em jornais ou na televisão, porém as mortes devidas à superdosagem de heroína (muito mais prevalentes, em torno de 700 por ano) são amplamente ignoradas a não ser que a vítima seja famosa.

RECOMPENSA INDUZIDA POR “DROGAS” DE ABUSO

Uma característica comum a vários tipos de substâncias psicoativas aditivas é que todas produzem experiência *gratificante* (p. ex., melhora do humor ou sensação de euforia ou calma).

Em estudos em animais, nos quais o estado do humor não pode ser diretamente inferido, a recompensa manifesta-se como *reforço positivo*, ou seja, aumento da probabilidade de ocorrência de qualquer comportamento que esteja associado à experiência da “droga”. Em estudos sobre *preferência condicionada de local*, os animais recebem a “droga” ou o placebo e são então colocados em diferentes ambientes. Assim, os animais avaliados que não foram expostos à “droga” passarão mais tempo no ambiente que for associado a uma experiência gratificante. Outra maneira de determinar se uma “droga” é gratificante, é testar se os animais vão ou não autoadministrar essa “droga” utilizando o mecanismo de pressionar uma alavanca para obtê-la. Todas as “drogas” que produzem dependência são autoadministradas por animais de experimentação. As “drogas” alucinógenas, entretanto, geralmente não são autoadministradas pelos animais, o que pode indicar que, ao contrário dos humanos, eles não acham a experiência gratificante.

Os humanos, claro, autoadministram “drogas” sem a necessidade de se tornarem viciados. Para modelar a natureza compulsiva do vício de forma mais precisa, podem ser empregadas extensões do paradigma da autoadministração (Deroche-Gamonet *et al.*, 2004). Ratos tratados por um curto período com doses “não viciantes” de cocaína irão autoadministrar a “droga” pressionando a alavanca, porém irão parar quando ocorre algum sinal que indique que o injetor da “droga” está desconectado, ou se a injeção da “droga” for acompanhada de uma punição na forma de choque nas patas. Com um pré-tratamento “viciante” mais intenso, o pressionamento da alavanca persiste em taxas elevadas, mesmo nessas condições. Modelos desse tipo são considerados mais facilmente replicáveis em situações de vício em humanos como base para testar estudos terapêuticos, porém em humanos, a dependência de uma “droga” representa uma alteração estável na função cerebral, sustentada por processos que são mais complexos e duradouros que as alterações neurobiológicas estudadas até o momento em animais de experimentação.

Os humanos também possuem a escolha se desejam ou não experimentar e continuar a usar “drogas” — portanto, pode haver um elemento de risco ao experimentar uma “droga”. Em testes de comportamento, alguns ratos mostraram-se muito mais impulsivos que outros (Dalley *et al.*, 2007). Esses ratos impulsivos também mostraram maior taxa de autoadministração de cocaína. Interessantemente, os ratos impulsivos também apresentaram menor nível de expressão de receptores de dopamina D₂ e D₃ no núcleo *accumbens* (ver a seguir a importância dessa região do cérebro no uso de “drogas”).

Vias de recompensa

▼ Virtualmente, todas as substâncias produtoras de dependência até aqui testadas, incluindo os opioides, a nicotina, as anfetaminas, o etanol e a cocaína, ativam a *via de recompensa* — a via dopaminérgica mesolímbica (Cap. 38), que se estende através do feixe prosencefálico medial, da área ventral do tegmento do mesencéfalo (VTA) ao núcleo *accumbens* e região límbica (Nestler, 2001). Embora para algumas dessas “drogas”, seus sítios de ação primários possam estar em outra parte do cérebro, todas as substâncias aumentam o nível extracelular de dopamina no núcleo *accumbens*, como é mostrado por microdiálise e outras técnicas (Spanagel & Weiss, 1999). Os opioides aumentam o disparo dos neurônios dopaminérgicos do VTA através da redução dos níveis de inibição por GABA (desinibição) dentro do VTA, enquanto a anfetamina e a cocaína atuam nos terminais dos neurônios dopaminérgicos no núcleo *accumbens* para liberar dopamina ou impedem sua captura (Cap. 14). Sabendo que a

liberação de dopamina no núcleo *accumbens* também é aumentada naturalmente por estímulos de recompensa, como comida, água, sexo e alimentação, parece que as “drogas” estão simplesmente ativando, ou hiperativando, o sistema de prazer do próprio corpo.

A interrupção química ou cirúrgica da via dopaminérgica VTA-*accumbens* compromete os comportamentos de busca de substâncias em muitas situações experimentais. A destruição dos receptores D₂ numa cepa de camundongos transgênicos eliminou as propriedades de recompensa da administração de morfina sem eliminar outros efeitos dos opioides, e não impediu a ocorrência de sintomas de abstinência física em animais dependentes de morfina (Maldonado *et al.*, 1997), sugerindo que a via dopaminérgica seja responsável pela recompensa positiva, mas não pelos efeitos negativos da abstinência. No entanto, os antagonistas dos receptores D₂ (antipsicóticos; Cap. 45) não tiveram sucesso ao tratar a dependência, e evidências mais recentes (Heidbreder & Hagan, 2005) sugerem que os receptores D₃ desempenham importante papel. O desenvolvimento de antagonistas ou agonistas parciais do receptor D₃ como tratamento para abuso de “drogas” está por vir. Outros mediadores, particularmente a 5-hidroxitriptamina, o glutamato e o GABA, também têm sido implicados nos mecanismos de condicionamento que reforçam o comportamento de busca das substâncias, e várias estratégias farmacológicas baseadas no bloqueio dessas vias estão sendo exploradas (Heidbreder & Hagan, 2005).

DEPENDÊNCIA PSICOLÓGICA

Tendo vivenciado os efeitos gratificantes de uma “droga”, um indivíduo pode desejar repetir a experiência. A memória de experiências prévias induzidas por “drogas” pode ser muito intensa e duradoura, dando origem a *recaídas*; isso pode levar o indivíduo a usar a “droga” novamente — dito como *reincidência* quando alguém está tentando parar de usar uma “droga” (Weiss, 2005). O desejo pode ser desencadeado por pistas como experimentar o ambiente que a pessoa associa à utilização anterior da “droga” ou a visão da parafernália de administração (p. ex., um cachimbo ou seringa). Juntamente com o efeito gratificante direto da “droga”, a interrupção do uso desta pode estar associada a um efeito psicológico aversivo, do qual o indivíduo ficará tentado a escapar através da autoadministração da “droga”.

Os fatores psicológicos de dependência da “droga” são discutidos em detalhes por Koob & Le Moal (2006) e resumidos na Figura 48.2.

DEPENDÊNCIA FÍSICA

Essa condição é caracterizada pela *síndrome da retirada* ou da *abstinência*, em que ao cessar a administração da “droga” ou administrar um antagonista, o indivíduo vivencia efeitos fisiológicos adversos ao longo de um período que varia entre dias e semanas, sendo que as respostas específicas do processo de abstinência são características do tipo de “droga” que estava sendo usada. Respostas devido à abstinência podem ser observadas em animais após administração crônica de uma “droga”. A intensidade da síndrome da abstinência também varia entre “drogas” do mesmo tipo (p. ex., a abstinência da metadona é menos intensa, porém mais duradoura que a abstinência da heroína; essa é uma das razões por trás da manutenção do tratamento com metadona em usuários viciados em heroína). A intervenção farmacológica pode ser utilizada para reduzir a intensidade da síndrome da abstinência (Tabela 48.3). Diversos tipos de “drogas” terapêuticas, incluindo agentes antidepressivos e antipsicóticos, também geram sintomas de abstinência quando o tratamento é interrompido, porém é importante distinguir esse tipo de fenômeno de “rebote” comumente observado da dependência física associada ao abuso de “drogas”.

A dependência física é menos importante na manutenção do comportamento por procura de “droga” do que a dependência psicológica. Certo grau de dependência física é comum em pacientes que recebem analgésicos opioides em hospitais durante alguns dias, mas isso raramente leva ao desenvolvimento de vício. Por outro lado, usuários de heroína que recebem cuidados e se recuperam completamente da síndrome da abstinência física ainda são extremamente suscetíveis à reversão ao uso da “droga” posteriormente. Portanto, embora a dependência física possa influenciar a direção da retomada de uma “droga”, não é o principal fator causador da dependência em longo prazo de uma “droga”.

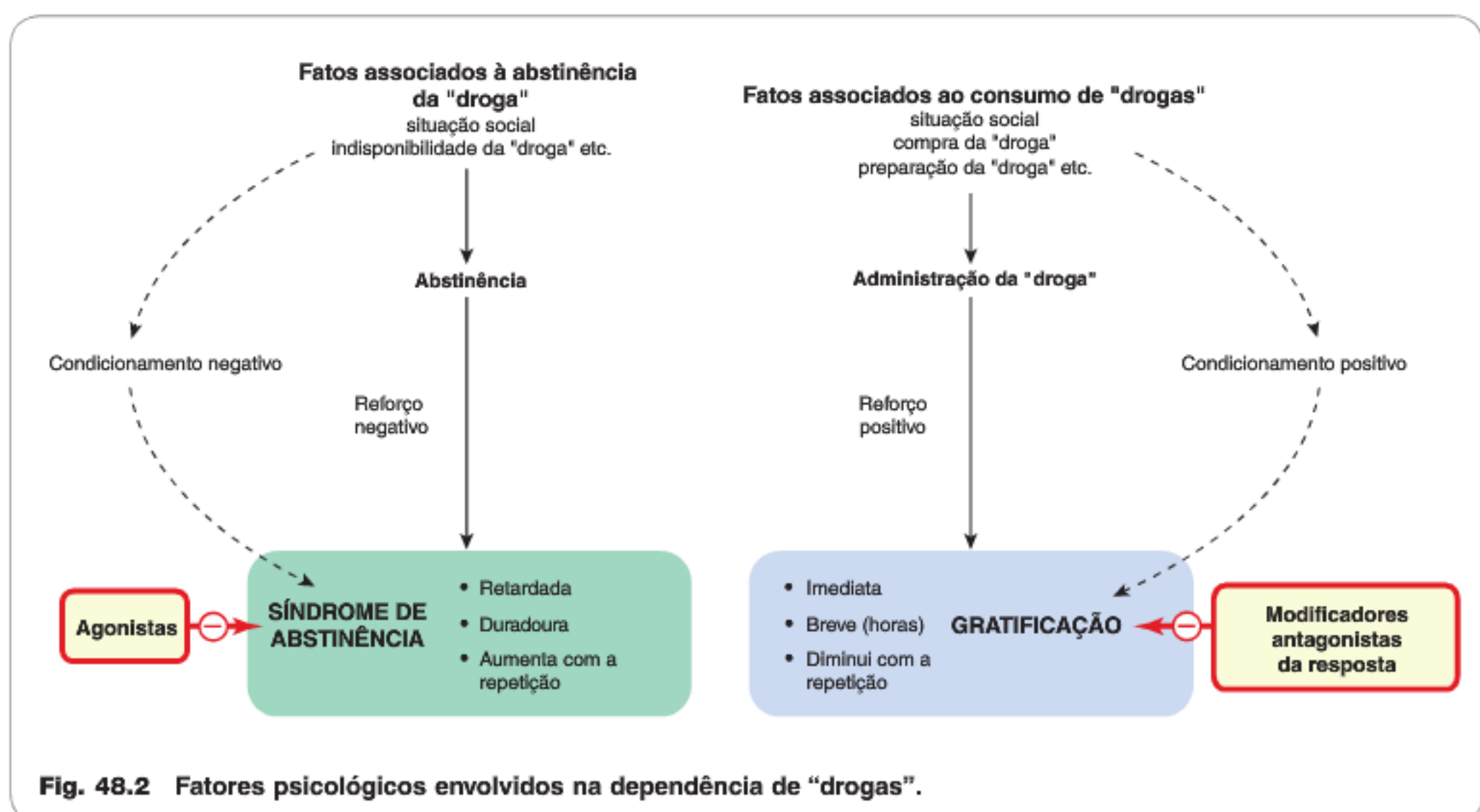


Fig. 48.2 Fatores psicológicos envolvidos na dependência de “drogas”.

Dependência de fármacos



- A dependência é definida como o desejo compulsivo que se desenvolve em decorrência da administração repetida da substância.
- Ocorre dependência com ampla variedade de psicotrópicos, atuando por muitos mecanismos diferentes.
- A dependência pode ser dividida em psicológica e física.
- Dependência psicológica (desejo compulsivo) é o principal fator que leva à recidiva entre os dependentes tratados.
- A característica comum das substâncias produtoras de dependência é que elas têm ação de reforço positivo ("recompensa") associada à ativação da via dopaminérgica mesolímbica.
- A dependência física é caracterizada por síndrome de abstinência física, que varia em tipo e intensidade para diferentes classes de substâncias.
- Na administração repetida, a tolerância pode ocorrer para os efeitos da "droga".
- Embora os fatores genéticos contribuam para o comportamento de busca da substância, ainda não foram identificados genes específicos.

TOLERÂNCIA

A tolerância (Cap. 2) descreve a queda no efeito farmacológico na administração repetida de uma "droga" — que se desenvolve ao longo do tempo e proporciona o estado de dependência. Não ocorre com todas as "drogas" de abuso.

MECANISMOS DE DEPENDÊNCIA E TOLERÂNCIA

▼ Os usuários de "drogas" descrevem que pistas visuais — como a visão de um cachimbo ou de uma seringa — podem trazer à tona memórias intensas da experiência com "drogas" e induzir forte desejo pela "droga", o que pode levar à recaída. Isso sugere que o aprendizado associado à "droga" pode ser o principal fator na dependência psicológica (Robbins *et al.*, 2008). Vem sendo sugerido que as "drogas" alteram a formação da memória para intensificar a lembrança da experiência prévia com as mesmas. Em relação a isso, é de interesse o fato de diversas "drogas" produzirem alterações na plasticidade sináptica, um correlato celular à formação da memória (Cap. 37). Enquanto a cocaína, a morfina, a nicotina e o etanol aumentam a potencialização de longo prazo (PLP) no VTA, através do aumento da expressão de receptores AMPA na membrana plasmática, a cocaína também aumenta a depressão de longo prazo (DLP) no núcleo *accumbens* (Hyman *et al.*, 2006).

Por muitos anos, acreditou-se que tanto a dependência física quanto a tolerância eram produzidas pelos mesmos mecanismos adaptativos básicos. Atualmente, é aceito de forma geral que esse não é o caso (Bailey & Connor, 2005).

Os mecanismos responsáveis pela síndrome de abstinência foram quase totalmente caracterizados para a dependência em opioides, porém mecanismos semelhantes podem ser aplicados para

Tabela 48.3 Aspectos farmacológicos para o tratamento da dependência química

Mecanismo	Exemplo(s)
Substituição para amenizar os sintomas de abstinência	A utilização da metadona (ativa oralmente) por curto prazo para mascarar os efeitos da abstinência de um opioide A utilização da ibogaína (um agente psicoativo de ocorrência natural) para reduzir os efeitos da abstinência de um opioide A utilização de agonistas dos receptores α_2 -adrenérgicos (p. ex., clonidina, lofexidina) para diminuir os efeitos da abstinência de opioides, álcool e nicotina A utilização de antagonistas dos receptores β -adrenérgicos (p. ex., propranolol) para reduzir a atividade simpática periférica excessiva Benzodiazepínicos, clometiazol, topiramato e ácido γ -hidroxibutírico (GHB) para mascarar os efeitos da abstinência do álcool
Substituição por longo tempo	Uso da metadona, buprenorfina ou heroína legal para a manutenção de pacientes dependentes de opioides Adesivos ou goma de mascar de nicotina Vareniclina (agonista parcial do receptor nicotínico $\alpha 4\beta 2$)
Resposta bloqueadora	Naltrexona para bloquear os efeitos dos opioides em pacientes com abstinência de "droga" Mecamilamina para bloquear os efeitos da nicotina Imunização contra cocaína e nicotina para produzir anticorpo circulante (ainda não comprovada)
Terapias aversivas	Dissulfiram para induzir resposta desagradável ao etanol
Redução continuada do uso de "drogas" (pode atuar através da redução da compulsão)	Bupropiona (antidepressivo com alguma atividade de antagonista do receptor nicotínico) para reduzir o tabagismo Naltrexona para reduzir o uso de etanol Clonidina (agonista dos receptores α_2 -adrenérgicos) Acamprosato (antagonista do receptor de NMDA) usado para tratar alcoolismo ^a Topiramato e lamotrigina (agentes antiepiléticos) para tratar alcoolismo e uso de cocaína ^a Ácido γ -hidroxibutírico (GHB) foi descrito como capaz de reduzir a compulsão por álcool e cocaína ^a O baclofeno foi descrito como sendo capaz de reduzir a utilização de opioides, álcool e de estimulantes ^a A ibogaína foi descrita como redutora da compulsão por estimulantes e opioides ^a

^aA eficácia desses agentes na redução do uso contínuo de outras "drogas" com potencial de abuso sobre as listadas permanece indeterminada.

Notas: Medicamentos antidepressivos, estabilizadores de humor, ansiolíticos e antipsicóticos são úteis para o tratamento de pacientes que, além do uso de "droga", também sofrem de outras doenças mentais. O rimonabanto, um antagonista do receptor canabinoide CB₁, além de seu efeito antiobesidade, também reduz o consumo de nicotina, etanol, estimulantes e opioides. Entretanto, também induz depressão e seu uso foi interrompido.

Veja os links na Internet na lista de referências para mais informações sobre os tratamentos de dependência de "drogas" e Myrick & Anton (1998) para o tratamento da abstinência do álcool.

a abstinência da cocaína e do etanol. No nível celular, a abstinência dos opioides resulta em aumento da produção de AMPc como resultado da “superativação” da adenilato-ciclase, assim como da regulação positiva da quantidade dessa enzima. Isso resulta na ativação da proteína quinase A (PKA), em aumento da adenosina como consequência da conversão do AMPc à adenosina, e na ativação do fator de transcrição — elemento proteico de resposta à ligação do AMPc (CREB, do inglês, *cAMP response element binding protein*). A elevação da atividade de PKA aumenta a excitabilidade das terminações nervosas através da fosforilação dos transportadores de neurotransmissores, aumentando então sua condutância iônica (Bagley *et al.*, 2005) e a liberação de neurotransmissores através da ação direta nos processos secretórios (Williams *et al.*, 2001). A abstinência resulta em aumento da liberação de GABA em diferentes partes do cérebro, provavelmente através dos mecanismos descritos anteriormente. Provavelmente, a liberação de outros neurotransmissores também deve aumentar. Por outro lado, o aumento do nível extracelular de adenosina, atuando sobre os receptores A₁ pré-sinápticos (Cap. 16), inibe a liberação de glutamato nas sinapses excitatórias e, desse modo, contrapõe-se à hiperexcitabilidade neuronal que ocorre durante a abstinência de substâncias psicoativas, sugerindo a possibilidade — ainda não comprovada clinicamente — de que os agonistas da adenosina possam demonstrar utilidade no tratamento da dependência de substâncias psicoativas. CREB, que é positivamente regulado no núcleo *accumbens* pela administração prolongada de opioides ou cocaína, possui papel-chave na regulação dos diferentes componentes das vias de sinalização de AMPc, e animais transgênicos que não possuem CREB mostraram redução dos sintomas de abstinência (Chao & Nestler, 2004).

Para “drogas” como os opioides, que são agonistas de receptores específicos (Cap. 41), a tolerância celular resulta da dessensibilização do receptor. Durante ativação prolongada por um agonista, o receptor μ de opioides (MOPr) é fosforilado por diferentes quinases celulares — incluindo os receptores de quinases acopladas à proteína G (GRKs), proteína quinase C (PKC), proteína quinase ativada por mitógenos (MAPK) e proteína quinase II dependente de Ca²⁺/calmodulina (CamKII) — que ou dessensibilizam o receptor ou levam à ligação de outras proteínas, como as arrestinas, ao receptor que vão desacoplá-lo da proteína G (Bailey & Connor, 2005). Em animais intactos, a inibição ou *knockout* dessas quinases reduz o nível de tolerância. Também foi descrito que o bloqueio da neurocinina, do peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP) e dos receptores NMDA reduz a tolerância aos opioides *in vivo*. Isso pode ser devido ao fato de a atividade de algumas das quinases envolvidas na dessensibilização de MOPr (p. ex., PKC e CamKII) nos neurônios ser aumentada quando esses outros receptores são ativados.

ENFOQUES FARMACOLÓGICOS DO TRATAMENTO DA DEPENDÊNCIA DE “DROGAS” DE ABUSO

A partir da discussão anterior, ficará claro que o abuso de substâncias psicoativas envolve muitos fatores psicossociais e alguns genéticos, bem como mecanismos neurofarmacológicos, de modo que o tratamento medicamentoso é apenas um componente dos aspectos terapêuticos usados. Os principais enfoques farmacológicos (O’Brien, 1997; Heidbreder & Hagan, 2005) estão resumidos na Tabela 48.3. Para informações sobre outras diretrizes usadas no tratamento do vício em substâncias psicoativas, os leitores são aconselhados a acessar o *link* fornecido no final deste capítulo para o National Institute on Drug Abuse (NIDA).

Uma nova diretriz para o tratamento da dependência, até o momento principalmente para nicotina e cocaína, é o desenvolvimento de vacinas (Bunce *et al.*, 2003) que consistem na molécula da “droga” complexada a uma proteína. Os anticorpos produzidos em resposta à injeção do complexo também se ligam à “droga” livre, prevenindo, portanto, que esta alcance o cérebro. Essa estratégia é eficaz em modelos animais que envolvem autoadministração, e já estão sendo realizados testes clínicos em humanos.

Usos clínicos de fármacos na dependência de substâncias psicoativas



Dependência de tabaco

- A **nicotina**, no curto prazo, é o agente de escolha como adjunto na terapia comportamental em tabagistas com o compromisso de abandonar o tabagismo; a **vareniclina** também é utilizada como tratamento adjunto, mas foi associada a ideias suicidas.
- A **bupropiona** também é eficaz, mas reduz o limiar para crises convulsivas, de modo que está contraindicada em pessoas com fatores de risco para essas crises (e também se houver histórico de alterações alimentares).

Dependência de álcool

- Benzodiazepínicos de ação longa (p. ex., **clordiazepóxido**) podem ser usados para reduzir os sintomas de abstinência e o risco de crises convulsivas; devem ser diminuídos gradualmente durante 1-2 semanas e depois interrompidos em razão do seu potencial para abuso.
- O **dissulfiram** é usado como adjunto na terapia comportamental em alcoólatras adequadamente motivados depois da desintoxicação; é contraindicado em pacientes nos quais a reação hipotensiva seria perigosa (p. ex., aqueles com doença coronariana ou vascular cerebral).
- O **acamprosato** pode ajudar a manter a abstinência; é iniciado assim que a abstinência tenha sido atingida e mantido se ocorrer recidiva, continuando por 1 ano.

Dependência de opioides

- Os agonistas ou agonistas parciais dos opioides (p. ex., respectivamente, **metadona** e **buprenorfina**), administrados por via oral ou sublingual, podem ser usados como substitutos dos narcóticos injetáveis, muitos dos quais têm efeitos prejudiciais atribuíveis à via de administração.
- A **naltrexona**, um antagonista de opioides de ação longa, é usado como adjunto para ajudar a impedir a recidiva em dependentes desintoxicados (livres de opioides há pelo menos 1 semana).
- A **lofexidina**, agonista α_2 (**clonidina**; Cap. 14) é usada a curto prazo (geralmente até 10 dias) para abrandar os sintomas de abstinência de opioides, sendo diminuída gradualmente durante mais 2-4 dias.

NICOTINA E TABACO

Cultivo, mastigação e fumo de tabaco estavam na cultura nativa em todo o subcontinente americano e na Austrália, no momento em que os exploradores europeus visitaram pela primeira vez esses lugares. O fumo de tabaco propagou-se pela Europa durante o século XVI, chegando à Inglaterra principalmente em decorrência de sua adoção por Raleigh, na corte de Elizabeth I. James I desaprovava Raleigh de modo total e o tabaco, e teve sua primeira campanha antitabagista no início do século XVII, com o apoio do Royal College of Physicians. O Parlamento respondeu impondo taxaço substancial sobre o tabaco, assim estabelecendo o dilema (do qual não mostramos sinal de ser capazes de escapar) de dar ao Estado interesse econômico na continuação do tabagismo, ao mesmo tempo em que seus conselheiros oficiais estavam divulgando avisos enfáticos sobre seus riscos.

Até a segunda metade do século XIX, o tabaco era fumado em cachimbos e sobretudo por homens. A fabricação de cigarros começou no final do século XIX e agora os cigarros são responsáveis por 98% do consumo de tabaco. Os cigarros com filtro (que dão oferta um tanto inferior de alcatrão e nicotina do que os cigarros comuns) e os cigarros “com baixo teor de

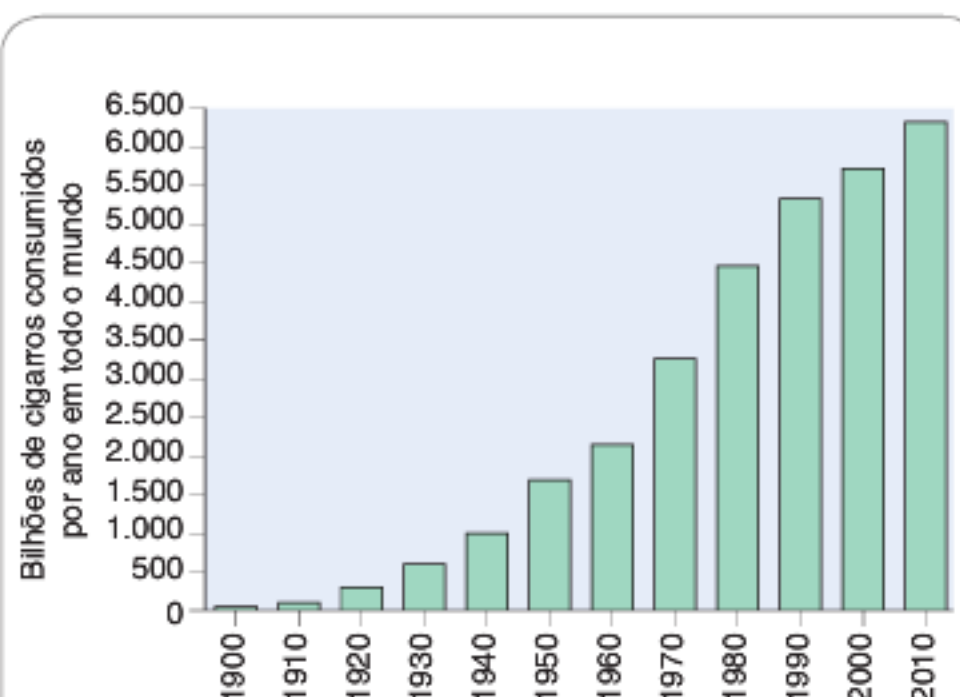


Fig. 48.3 Consumo global por ano de cigarros desde 1900 até 2010. (Dados obtidos de <http://www.tobaccoatlas.org/consumption.html>.)

Tabagismo

- O consumo de cigarros no mundo continua a crescer, embora no Reino Unido agora esteja declinando, depois de chegar ao pico em meados da década de 1970.
- A prevalência de tabagismo no mundo atualmente é de cerca de 18% da população adulta, sendo que cada tabagista usa, em média, 5.000 cigarros por ano.
- A nicotina é o único agente farmacologicamente ativo no tabaco, à parte dos alcatrões carcinogênicos e do monóxido de carbono.
- A quantidade de nicotina absorvida de um cigarro comum é de cerca de 1-1,5 mg, o que faz que a concentração de nicotina no plasma chegue a 130-200 nmol/l. Esses valores dependem muito do tipo de cigarro e do grau de inalação da fumaça.

alcatrão" (que também têm baixo teor de nicotina) constituem um aumento de proporção do total.³ O consumo de cigarros ao redor do mundo continua a aumentar (Fig. 48.3).⁴ Há cerca de 1,1 bilhão de fumantes no mundo (18% da população), e seu número nos países em desenvolvimento está aumentando rapidamente. São vendidos seis trilhões (6×10^{12}) de cigarros a cada ano, mais de 900 cigarros para cada homem, mulher e criança no planeta. Em 2010, foram consumidos 12 milhões de cigarros por minuto em todo o mundo.

³Os fumantes, entretanto, adaptam-se, fumando mais cigarros com baixo teor em alcatrão e inalando-os mais profundamente, para manter seu consumo de nicotina.

⁴Em contraste com o quadro global, o consumo no Reino Unido caiu em mais de 50% em relação ao seu pico na década de 1970; os principais fatores foram o aumento no preço, publicidade negativa, restrições na propaganda, publicação compulsória dos riscos à saúde e, mais recentemente, a proibição do tabagismo em locais públicos. Entretanto, 9,4 milhões de adultos (mais de 20% da população) ainda praticam o tabagismo no Reino Unido, com pouca diferença entre homens e mulheres. Aproximadamente 10% das crianças com idade entre 10 e 15 anos são fumantes regulares.

Para revisões sobre nicotina e tabagismo, consulte Balfour & Fagerstrom (1996) e Benowitz (1996).

EFEITOS FARMACOLÓGICOS DO TABAGISMO

A nicotina⁵ é a principal substância farmacologicamente ativa no fumo de tabaco. Os efeitos agudos do tabagismo podem ser imitados pela injeção de nicotina e são bloqueados pela **mecamilamina**, um antagonista em receptores neuronais nicotínicos de acetilcolina (nAChRs; Cap. 13).

Efeitos sobre o sistema nervoso central

Os efeitos centrais da nicotina são complexos e não podem ser estimados simplesmente em termos de estimulação ou inibição. Em nível celular, a nicotina atua nos nAChRs (Cap. 38), que se expressam amplamente no cérebro, particularmente no córtex e hipocampo, e acredita-se que desempenhem papel na função cognitiva, bem como na área anterior do tegmento, da qual os neurônios dopaminérgicos projetam-se para o núcleo *accumbens* (a via para recompensa, ver anteriormente). Os nAChRs são canais de cátions controlados por ligantes localizados em posição pré e pós-sináptica, causando, respectivamente, aumento da liberação de transmissores e da excitação neuronal (Wonnacott *et al.*, 2005). Dos diferentes subtipos de nAChR, os subtipos $\alpha 4\beta 2$ e $\alpha 7$ (Cap. 13) receberam mais atenção, porém outros subtipos podem também estar envolvidos nos efeitos gratificantes da nicotina. Além de ativar os receptores, a nicotina também causa dessensibilização, que pode ser componente importante dos seus efeitos, porque os efeitos de uma dose de nicotina diminuem em animais depois de mantida a exposição à substância. A administração crônica de nicotina leva ao aumento substancial do número de nAChRs (efeito oposto ao produzido pela administração persistente da maioria dos receptores agonistas), o que pode representar resposta adaptativa à dessensibilização prolongada dos receptores. É provável que o efeito global da nicotina reflita o equilíbrio entre a ativação de nAChRs, causando excitação neuronal, e dessensibilização, causando bloqueio sináptico.

Em nível espinal, a nicotina inibe reflexos espinais, causando relaxamento dos músculos esqueléticos que pode ser medido por eletromiografia. Isso pode ser causado pela estimulação das células inibitórias de Renshaw no corno anterior da medula espinal. O nível mais elevado de função do cérebro, refletido na sensação subjetiva de alerta ou pelo padrão de eletroencefalografia (EEG), pode ser afetado em qualquer direção pela nicotina, de acordo com a dose e as circunstâncias. Os tabagistas relatam que o tabagismo os desperta quando estão com sono e os acalma quando estão tensos, e os registros de EEG sustentam a afirmação. Também parece que pequenas doses de nicotina tendem a causar o despertar, enquanto doses maiores fazem o inverso. Testes de desempenho motor e sensitivo (p. ex., reação a medidas de tempo ou a testes de vigilância) no homem, em geral, mostram melhora depois do tabagismo, e a nicotina aumenta a aprendizagem em ratos.

Têm sido conduzidos alguns testes elaborados para verificar, por exemplo, se o efeito da nicotina sobre o desempenho e a agressividade varia de acordo com a quantidade de estresse. Alguns testes beiram à disposição mal intencionada, como aquele em que os participantes vão para um jogo lógico e complicado contra um computador que, a princípio, joga honestamente e depois começa a trapacear aleatoriamente, causando estresse e agressividade nos participantes e declínio

⁵Da planta *Nicotiana*, cuja origem do nome foi Jean Nicot, embaixador francês em Portugal, que apresentou sementes ao rei francês em 1560, tendo sido persuadido do valor médico de fumar folhas de tabaco pelos nativos da América do Sul. Acreditava-se que o tabagismo protegesse contra doenças, particularmente contra a peste.

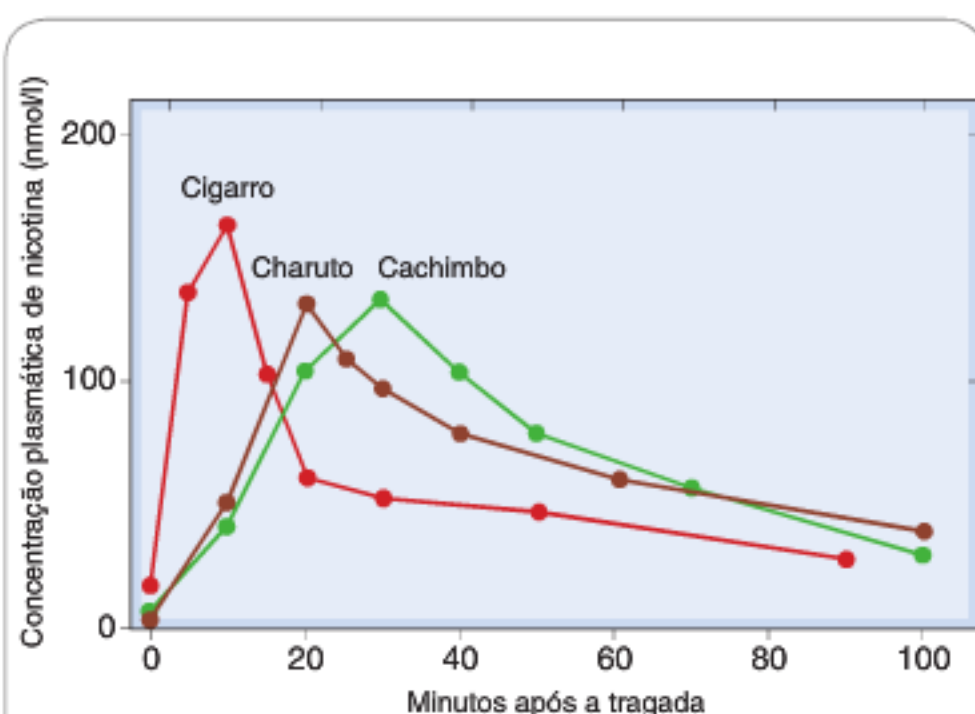


Fig. 48.4 Concentração de nicotina no plasma durante o tabagismo. Os indivíduos eram tabagistas habituais que fumaram cigarro, charuto ou cachimbo, de acordo com seu hábito. (De Bowman WC, Rand M 1980 Capítulo 4. In: Textbook of pharmacology. Blackwell, Oxford.)

do desempenho. Relata-se que o tabagismo não reduziu a raiva, mas reduziu o declínio de desempenho.

Nicotina e outros agonistas, como a **epibatidina** (Cap. 41), têm atividade analgésica significativa.

Efeitos periféricos

Os efeitos periféricos de pequenas doses de nicotina decorrem da estimulação de gânglios autônomos (Cap. 13) e de receptores sensitivos periféricos, principalmente no coração e nos pulmões. A estimulação desses receptores desencadeia várias respostas reflexas autônomas, causando taquicardia, aumento do débito cardíaco e aumento da pressão arterial, redução da motilidade gastrointestinal e sudorese. Quando as pessoas fumam pela primeira vez, geralmente apresentam náuseas e, algumas vezes, vômitos, provavelmente em razão da estimulação de receptores sensitivos no estômago. Todos esses efeitos declinam com a dosagem repetida, embora os efeitos centrais permaneçam. A secreção de epinefrina (adrenalina) e norepinefrina (noradrenalina) pela medula da suprarrenal contribui para os efeitos cardiovasculares, e a liberação de hormônio antidiurético da hipófise posterior causa diminuição do fluxo urinário.⁶ A concentração plasmática de ácidos graxos livres aumenta, provavelmente em razão da estimulação simpática e secreção de epinefrina.

Os tabagistas pesam, em média, cerca de 4 kg menos que os não tabagistas, principalmente em decorrência da redução da ingestão de alimentos; abandonar o tabagismo, geralmente, causa ganho de peso associado ao aumento da ingestão de alimentos.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS

Um cigarro comum contém cerca de 0,8 g de tabaco e 9-17 mg de nicotina, da qual cerca de 10% normalmente são absorvidos pelo tabagista. Essa fração varia grandemente com os hábitos do tabagista e o tipo de cigarro.

A nicotina na fumaça do cigarro é rapidamente absorvida dos pulmões, porém mal absorvida da boca e da nasofaringe. Portanto, é preciso inalar para produzir absorção apreciável da nicotina, sendo que cada tragada distribui um *bolus* distinto de substância ao SNC. Fumaça de cachimbo ou de

charuto é menos ácida que a do cigarro, e a nicotina tende a ser absorvida na boca e na nasofaringe, e não nos pulmões. A absorção é consideravelmente mais lenta que a da fumaça do cigarro tragada, resultando em pico mais tardio e mais longo na concentração de nicotina no plasma (Fig. 48.4). Um cigarro comum, fumado durante 10 minutos, faz que a concentração de nicotina no plasma se eleve a 15-30 ng/ml (100-200 nmol/l), caindo a cerca de metade em 10 minutos e depois mais lentamente durante 1-2 horas seguintes. O rápido declínio resulta principalmente da redistribuição entre o sangue e outros tecidos; o declínio mais lento deve-se ao metabolismo hepático, principalmente por oxidação a um metabólito cetona inativo, a *cotina*. Esta tem meia-vida plasmática longa, e a dosagem da concentração de cotina no plasma fornece medida útil do comportamento no tabagismo. Um adesivo de nicotina aplicado por 24 horas faz que a concentração plasmática se eleve a 75-150 nmol/l durante 6 horas e continue razoavelmente nesse nível por cerca de 20 horas. A administração por aerossol nasal ou por goma de mascar resulta em período de tempo intermediário entre o do fumo e o do adesivo de nicotina.

TOLERÂNCIA E DEPENDÊNCIA

Como com outras substâncias produtoras de dependência, três processos em separado — dependência psicológica, dependência física e tolerância — contribuem para o estado global de dependência, no qual usar a substância torna-se compulsivo.

Os efeitos da nicotina, associados à estimulação ganglionar periférica, mostram tolerância rápida, talvez em decorrência de dessensibilização dos nAChRs pela nicotina. Com grandes doses de nicotina, essa dessensibilização produz bloqueio de transmissão ganglionar, e não estimulação (Cap. 13). A tolerância aos efeitos centrais da nicotina (p. ex., na resposta de despertar) é muito menor do que na periferia. O aumento do número de nAChRs no cérebro produzido pela administração crônica de nicotina em animais (ver anteriormente) também ocorre nos grandes tabagistas. Como os efeitos celulares da nicotina diminuem, é possível que sítios de ligação adicionais representem receptores dessensibilizados, e não funcionais.

A capacidade de dependência do tabagismo deve-se aos efeitos da nicotina combinados com o ritual de fumar (Le Foll & Goldberg, 2005). Ratos escolhem beber solução de nicotina diluída, preferindo-a à água, se tiverem a escolha, e numa situação em que apertam uma alavanca e recebem uma injeção de nicotina — admitidamente em doses elevadas —, rapidamente aprendem a autoadministrá-la. De modo semelhante, os macacos treinados para fumar, por receberem uma recompensa em resposta ao comportamento tabagista, continuarão a fazê-lo espontaneamente (*i. e.*, sem recompensa), se o meio contiver nicotina, mas não se for oferecido tabaco sem nicotina. Os humanos, entretanto, raramente se viciam na nicotina entregue na forma de adesivos, sugerindo que outros fatores estão envolvidos, tais como a entrega pulsátil e controlada associada ao ato de fumar.

Como outras substâncias viciantes (ver anteriormente), a nicotina causa excitação da via mesolímbica de recompensa e aumento da liberação de dopamina no núcleo *accumbens*. Camundongos transgênicos que não possuem a subunidade $\beta 2$ do receptor de acetilcolina perdem o efeito gratificante da nicotina e seu efeito de liberação de dopamina, confirmando a importância do subtipo $\alpha 4\beta 2$ de nAChR e a liberação mesolímbica de dopamina em resposta à nicotina. Contrastando com os camundongos normais, os camundongos mutantes não podem ser induzidos a autoadministração de nicotina, embora o façam com a cocaína.

Ocorre síndrome de abstinência física no homem quando ele para de fumar. Suas características principais são aumento da irritabilidade, comprometimento do desempenho em tarefas psicomotoras, agressividade e alterações do sono. A síndrome de abstinência é muito menos grave que a produ-

⁶Isso pode explicar a razão, durante anos, pela qual homens fumam charutos enquanto conversam bebendo após o jantar.

Farmacologia da nicotina



- Em nível celular, a nicotina atua sobre os receptores nicotínicos da acetilcolina (nAChRs), principalmente os do subtipo $\alpha 4\beta 2$, para aumentar a liberação do neurotransmissor e elevar a excitação neuronal. Seus efeitos centrais são bloqueados por antagonistas do receptor, como a **mecamilamina**.
- Em nível comportamental, a nicotina produz mistura de efeitos inibitórios e excitatórios.
- A nicotina mostra propriedades de reforço, associadas ao aumento da atividade na via dopaminérgica mesolímbica, e a autoadministração pode ser desencadeada em estudos com animais.
- Alterações do eletroencefalograma mostram resposta de despertar, e os indivíduos relatam aumento do estado de alerta, acompanhado de redução da ansiedade e tensão.
- A aprendizagem, particularmente sob estresse, é facilitada pela nicotina.
- Os efeitos periféricos da nicotina devem-se principalmente à estimulação ganglionar: taquicardia, aumento da pressão arterial e redução da motilidade gastrointestinal. Desenvolve-se tolerância rapidamente a esses efeitos.
- A nicotina é metabolizada, principalmente no fígado, em 1-2 horas.
- O metabólito inativo, a cotinina, tem longa meia-vida plasmática e pode ser usada como medida dos hábitos de tabagismo.
- A nicotina dá origem à tolerância, à dependência física e psicológica (desejo compulsivo) e é altamente viciante. Tentativas para abandonar esse vício têm sucesso, a longo prazo, em apenas cerca de 20% dos casos.
- A terapia de reabastecimento de nicotina (goma de mascar ou adesivo de pele) melhora as possibilidades de abandono do tabagismo, mas apenas quando combinada com o aconselhamento ativo.

zida pelos opioides, e pode ser amenizada não somente pela nicotina, mas também pela anfetamina, achado este consistente com o papel postulado da dopamina na via de gratificação. A síndrome de abstinência de nicotina dura 2-3 semanas, embora o desejo compulsivo por cigarros persista por muito mais tempo; ocorrem recidivas durante as tentativas para abandonar o tabagismo, mais comumente no momento em que a síndrome de abstinência física há muito se foi.

EFEITOS PREJUDICIAIS DO TABAGISMO

A expectativa de vida dos tabagistas é mais curta do que a dos não tabagistas. O tabagismo causa aproximadamente 90% dos óbitos por câncer pulmonar, cerca de 80% dos óbitos por bronquite e enfisema pulmonar, e quase 17% dos óbitos por doenças coronarianas. Aproximadamente um terço de todos os óbitos devidos à câncer pode ser atribuído ao tabagismo. O tabagismo é, de longe, a maior causa passível de prevenção de morte, responsável por cerca de uma em 10 mortes de adultos no mundo todo. Mortes devidas ao fumo continuam a aumentar. Em 1990, o tabagismo era responsável por 10%

(3 milhões em 30 milhões) de mortes no mundo todo; em 2030, espera-se que aumente para 17% (10 milhões em 60 milhões), principalmente pelo crescimento do tabagismo na Ásia, na África e na América Latina (Peto *et al.*, 1996).

Os principais riscos para a saúde são os seguintes:

- *Câncer, particularmente do pulmão e do trato respiratório superior, mas também do esôfago, do pâncreas e da bexiga.* Estima-se que fumar 20 cigarros por dia aumente o risco de câncer pulmonar em cerca de 10 vezes. Fumar cachimbo e charuto traz muito menos risco que fumar cigarros, embora o risco ainda seja apreciável. O alcatrão, e não a nicotina, é responsável pelo risco de câncer. Variantes genéticas de subunidades do receptor de nicotina foram associadas ao câncer pulmonar, embora os mecanismos por trás dessa associação não sejam claros (Hung *et al.*, 2008).
- *Coronariopatia e outras formas de doença vascular periférica.* A mortalidade entre homens com 55-64 anos de idade por trombose coronariana é cerca de 60% maior nos homens que fumam 20 cigarros por dia do que nos não tabagistas. Embora o aumento de risco seja menor do que para o câncer de pulmão, o número real do excesso de mortes associadas com o tabagismo é maior porque a doença coronariana é muito comum. Outros tipos de doenças vasculares (p. ex., acidente vascular cerebral, claudicação intermitente e gangrena diabética) também estão fortemente relacionados com o tabagismo. Muitos estudos têm sugerido que a nicotina seja principalmente responsável pelo efeito adverso do tabagismo sobre a incidência de doença cardiovascular. Outro fator pode ser o monóxido de carbono (ver adiante). É surpreendente que não haja aumento claro de cardiopatia isquêmica nos que fumam cachimbo e charutos, embora sejam alcançadas concentrações sanguíneas semelhantes de nicotina e de carboxiemoglobina, sugerindo que a nicotina e o monóxido de carbono possam não ser os únicos fatores causais.
- *A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC; Cap. 27)* é um grande problema mundial de saúde. O tabagismo é o principal causador. A interrupção do tabagismo reduz a progressão da doença. A bronquite, inflamação das membranas mucosas dos brônquios, é muito mais comum em tabagistas do que em não tabagistas. Esses efeitos provavelmente se devem ao alcatrão e a outros irritantes, e não à nicotina.
- *Efeitos prejudiciais na gravidez.* O tabagismo, particularmente durante a segunda metade da gravidez, reduz significativamente o peso do recém-nascido (cerca de 8% nas mulheres que fumam 25 ou mais cigarros por dia durante a gravidez) e aumenta a mortalidade perinatal (com estimativa de 28% nos bebês nascidos de mães que fumam na segunda metade da gravidez). Há evidências de que crianças que nascem de mães tabagistas atrasam-se no desenvolvimento físico e mental por pelo menos 7 anos. Aos 11 anos de idade, a diferença já não é significativa. Esses efeitos do tabagismo, conquanto mensuráveis, são muito menores do que os efeitos de outros fatores, como a classe social e a ordem de nascimentos. Várias outras complicações da gravidez também são mais comuns em mulheres que fumam, incluindo aborto espontâneo (aumento de 30%-70% pelo tabagismo), parto prematuro (aumento de cerca de 40%) e placenta prévia (aumento de 25%-90%). A nicotina é eliminada no leite materno em quantidades suficientes para causar taquicardia no lactente.

Os agentes provavelmente responsáveis pelos efeitos prejudiciais são os seguintes:

- Alcatrão e irritantes, como dióxido de nitrogênio e formaldeído. O alcatrão dos cigarros contém muitos hidrocarbonetos carcinogênicos conhecidos, bem como

geradores de tumores, responsáveis pelo elevado risco de câncer. É provável que as várias substâncias irritantes também sejam responsáveis pelo aumento na bronquite e no enfisema.

- A nicotina provavelmente é responsável pelo retardo de desenvolvimento fetal, em razão de suas propriedades vasoconstritoras.
- Monóxido de carbono. O cigarro contém cerca de 3% monóxido de carbono. O monóxido de carbono tem afinidade elevada pela hemoglobina, e o conteúdo médio de carboxiemoglobina no sangue dos que fumam cigarros é de 2,5% (em comparação com 0,4%, para os habitantes citadinos não fumantes). Em grandes tabagistas, até 15% da hemoglobina pode ser carboxilada, nível que afeta o desenvolvimento fetal em ratos. Esse fator também pode contribuir para o aumento da incidência de doença cardíaca e vascular. A hemoglobina fetal tem afinidade maior pelo monóxido de carbono do que pela hemoglobina tipo adulto, e a proporção de carboxiemoglobina é mais elevada no sangue fetal que no materno.
- O aumento do estresse oxidativo pode ser responsável por aterogênese (Cap. 23) e pela doença pulmonar obstrutiva crônica (Cap. 27).

Os cigarros com baixo teor de alcatrão oferecem rendimento mais baixo de alcatrão e nicotina que os cigarros comuns. No entanto, tem sido demonstrado que os fumantes dão tragadas mais intensas, inalam mais e fumam mais cigarros quando as marcas com baixo teor de alcatrão são usadas para substituir as marcas comuns. O resultado final pode ser discreta redução da aquisição de alcatrão e nicotina, mas aumento de monóxido de carbono, sem ganho resultante em termos de segurança.

OUTROS EFEITOS DO TABAGISMO

A doença de Parkinson é aproximadamente duas vezes mais comum nos não tabagistas do que nos tabagistas. É possível que isso reflita algum efeito protetor da nicotina, mas pode ser que a genética comum ou os fatores ambientais sejam subjacentes ao comportamento tabagista e à suscetibilidade à doença de Parkinson. A colite ulcerativa parece ser uma doença de não tabagistas. Indivíduos que já foram tabagistas apresentam risco elevado de desenvolvimento de colite ulcerativa, enquanto tabagistas contínuos apresentam risco menor. Essa tendência indica que o tabagismo pode prevenir o surgimento de colite ulcerativa. Em contraste, o tabagismo tende a

piorar os efeitos da doença de Crohn. Trabalhos iniciais especulando que talvez a doença de Alzheimer fosse menos comum em tabagistas não foram confirmados; aliás, existem evidências de que o tabagismo possa aumentar a ocorrência da doença de Alzheimer em alguns grupos genéticos.

ASPECTOS FARMACOLÓGICOS DO TRATAMENTO DA DEPENDÊNCIA DE NICOTINA

A maioria dos tabagistas gostaria de deixar de fumar, mas poucos têm sucesso.⁷ As clínicas para tratamento do tabagismo com maior sucesso, usando a combinação de tratamentos psicológicos e farmacológicos, obtêm taxa de sucesso de aproximadamente 25%, medida como porcentagem de pacientes ainda abstinentes depois de 1 ano. Os dois principais tratamentos farmacológicos (George & O'Malley, 2004) são **terapia de reposição de nicotina** e **bupropiona** (também usada para tratar depressão; Tabela 46.2). Um agonista parcial do nAChR, a **veraciclina**, foi recém-introduzido no mercado.

A terapia de reposição de nicotina é usada principalmente para auxiliar os tabagistas a abandonarem o tabagismo por meio da redução do desejo compulsivo e dos sintomas de abstinência psicológica e física. Como a nicotina tem duração de ação relativamente curta e não é bem absorvida pelo trato gastrointestinal, é administrada sob a forma de goma de mascar, usada várias vezes ao dia, ou como adesivo transdérmico trocado diariamente. Essas preparações causam vários efeitos adversos, particularmente náuseas e cólicas gastrointestinais, tosse, insônia e dores musculares. Há risco de que a nicotina possa causar espasmo coronariano em pacientes com cardiopatia. Os adesivos transdérmicos podem causar irritação local e prurido. A conclusão de muitos ensaios duplo-cegos de nicotina *versus* placebo é que essas preparações, combinadas com aconselhamento profissional e terapia de apoio, aproximadamente duplicam as possibilidades de quebrar o hábito de fumar com sucesso, mas a taxa de sucesso, medida como abstinência 1 ano depois de terminado o tratamento, ainda é de apenas cerca de 25%. A nicotina em si, sem aconselhamento e apoio, não tem mais efeito que o placebo, de modo que seu uso como medicamento de venda livre contra o tabagismo tem pouca justificativa. Embora tenha valor limitado como auxiliar na abstinência, o uso de nicotina por longo prazo pode reduzir significativamente o consumo de cigarros pelos tabagistas. Na Suécia, o uso de "tabaco sem fumaça" é incentivado, e a taxa de mortes relacionadas com o tabagismo é muito mais baixa do que em outras partes da Europa ou da América do Norte.

A identificação do subtipo $\alpha 4\beta 2$ do nAChR como o principal subtipo nAChR na parte do cérebro envolvida nas propriedades de recompensa do fumo do tabaco pode permitir que sejam desenvolvidos agonistas seletivos como substitutos da nicotina e com efeitos adversos menores. A vareniclina é agonista parcial do subtipo $\alpha 4\beta 2$ do receptor nicotínico e apresenta níveis de eficácia diferentes dos outros subtipos. Sendo agonista parcial, a vareniclina pode fornecer um nível de substituição, enquanto, ao mesmo tempo, bloqueia o efeito de recompensa do tabagismo. É eficaz na prevenção da recidiva, porém existe a preocupação de que possa causar tendências e comportamento suicidas, agressão e homicídio. Entretanto, amplo estudo retrospectivo (Gunnell *et al.*, 2009) não descobriu evidências de aumento de suicídio ou de tendências suicidas com a utilização da vareniclina, quando comparado com outros tratamentos antitabagistas.

A bupropiona (Cap. 46) parece ser tão eficaz quanto a terapia de reposição de nicotina, mesmo em pacientes sem

Efeitos do tabagismo



- O tabagismo é responsável por cerca de 10% das mortes no mundo todo, principalmente por:
 - câncer, especialmente câncer de pulmão, sendo que cerca de 90% dos casos estão relacionados com o tabagismo; os alcatrões carcinogênicos são os responsáveis
 - cardiopatia isquêmica; nicotina e monóxido de carbono podem ser os responsáveis
 - bronquite crônica; os alcatrões são os principais responsáveis.
- O tabagismo na gravidez reduz o peso do nascituro e retarda o desenvolvimento da criança. Também aumenta a taxa de abortos e a mortalidade perinatal. A nicotina e, possivelmente, o monóxido de carbono, são os responsáveis.
- A incidência de doença de Parkinson é mais baixa nos tabagistas do que nos não tabagistas.

⁷Freud tentou, sem sucesso, abandonar os charutos por 45 anos antes de morrer de câncer de boca, aos 83 anos de idade.

depressão, e tem efeitos adversos menores. No entanto, a bupropiona reduz o limiar para crises convulsivas e, portanto, não deve ser prescrita se houver outros fatores de risco para crises convulsivas (incluindo outros fármacos que reduzam o limiar para crises convulsivas). Também é contraindicada se houver história de alterações alimentares ou de transtorno bipolar, sendo usada com cautela nos pacientes com doença hepática ou renal. Em razão desses problemas, a nicotina continua a ser o tratamento farmacológico de escolha na maioria dos casos.

A bupropiona pode atuar por aumento da atividade da dopamina no núcleo *accumbens*. É um bloqueador fraco da dopamina e da captura de norepinefrina, mas não está claro que isso seja responsável por sua eficácia em tratar a dependência de nicotina. Geralmente, é dada como formulação de liberação lenta.

Muitos outros fármacos têm sido testados clinicamente e mostraram-se úteis em alguns casos. Eles incluem os seguintes:

- **Clonidina**, agonista dos receptores adrenérgicos α_2 (Cap. 14), que reduz os efeitos da abstinência de várias substâncias produtoras de dependência, incluindo opioides e cocaína, bem como nicotina.⁸ A clonidina pode ser administrada por via oral ou como adesivo transdérmico, sendo quase tão eficaz quanto a substituição nicotínica para auxiliar a abstinência. Os efeitos adversos da clonidina (hipotensão, boca seca, sonolência) são problemáticos, contudo, e o fármaco não é amplamente usado.
- **Antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos da captura da serotonina e inibidores da monoaminoxidase**, usados principalmente como antidepressivos (Cap. 46). A fundamentação pode ser a prevenção dos episódios depressivos, que costumam levar ao retorno do tabagismo.
- **Mecamilamina**, que antagoniza os efeitos da nicotina, não é promissora. Pequenas doses realmente aumentam o tabagismo, presumivelmente porque sua ação pode ser superada pelo aumento da quantidade de nicotina. Doses maiores de mecamilamina, que abolem os efeitos da nicotina com maior eficácia, têm muitos efeitos adversos autônomos (Cap. 13), sendo pouca a adesão. A fundamentação é questionável porque, embora a mecamilamina reduza o efeito gratificante da nicotina, não afeta o desejo compulsivo associado à abstinência.

ETANOL

Julgado em base molar, o consumo de etanol excede em muito o de qualquer outra substância. O conteúdo de etanol de vários drinques varia de cerca de 2,5% (cerveja fraca) a cerca de 55% (bebidas fortes), e o tamanho da medida normal é tal que um único drink geralmente contém 8-12 g (0,17-0,26 moles) de etanol. Sua baixa potência farmacológica reflete-se na variedade de concentrações plasmáticas necessárias para produzir efeitos farmacológicos: ocorrem efeitos mínimos com cerca de 10 mmol/l (46 mg/100 ml), e 10 vezes essa concentração pode ser letal. A média *per capita* de consumo de etanol no Reino Unido foi de 11,7 litros/ano (expressa como etanol puro) em 2007, número que dobrou desde 1970, tendo sido as principais mudanças o crescimento do consumo de vinho com relação à cerveja entre adultos e o aumento da tendência à bebedeira, principalmente entre os adolescentes.

Para finalidades práticas, a ingestão de etanol costuma ser expressa em termos de unidades. Uma unidade é igual a 8 g

(10 ml) de etanol e é a quantidade contida em 250 ml de cerveja com potência normal, uma medida de bebidas alcoólicas ou uma taça pequena de vinho. Com base nos riscos à saúde descritos a seguir, a recomendação oficial atual é o máximo de 21 unidades/semana para homens e 14 unidades/semana para mulheres. Estima-se que, no Reino Unido, cerca de 33% dos homens e 13% das mulheres excedam esses níveis. A receita anual de impostos com bebidas chega a cerca de 7 bilhões de libras, enquanto os custos com saúde são estimados em 3 bilhões, e o custo social indubitavelmente é maior. Os governos nos países mais desenvolvidos estão tentando frear o consumo de álcool.

Revisão detalhada excelente de todos os aspectos do álcool e alcoolismo é fornecida por Spanagel (2009).

EFEITOS FARMACOLÓGICOS DO ETANOL

Efeitos sobre os neurônios do sistema nervoso central

Os principais efeitos são sobre o sistema nervoso central (SNC; ver revisões de Charness *et al.*, 1989; Spanagel, 2009), onde suas ações depressoras assemelham-se às dos anestésicos voláteis (Cap. 40). Em nível celular, o efeito do etanol é depressor, embora aumente a atividade neuronal — presumivelmente por desinibição — em algumas partes do SNC, notavelmente na via dopaminérgica mesolímbica envolvida na recompensa. Os principais efeitos celulares agudos do etanol que ocorrem em concentrações (5-100 mM) relevantes para o consumo do álcool por seres humanos são:

- aumento tanto da inibição mediada por GABA como pela glicina
- inibição da entrada de Ca^{2+} através dos canais de cálcio controlados por voltagem
- ativação de certos tipos de canais K^+
- inibição da função do receptor de glutamato ionotrópico
- inibição do transporte de adenosina.

Para revisões, consultar Tabakoff & Hoffman (1996), Lovinger (1997) e Harris *et al.* (2008).

O etanol aumenta a ação do GABA, atuando sobre os receptores GABA_A de modo semelhante ao dos benzodiazepínicos (Cap. 43). Seu efeito é, contudo, menor e menos consistente do que o dos benzodiazepínicos, e não foi demonstrado efeito claro do etanol sobre a transmissão sináptica inibitória no SNC. Isso pode ser devido ao efeito do etanol ser visto somente sobre alguns subtipos de receptores GABA_A . Ainda não se sabe exatamente quais subtipos de receptores GABA_A são sensíveis ao etanol, porém aqueles que contêm subunidades $\alpha 6$ e δ parecem ser importantes. O etanol pode também atuar de forma pré-sináptica para aumentar a liberação de GABA. O antagonista de benzodiazepínicos inverso, **flumazenil** (Cap. 43), reverte as ações depressoras centrais do etanol por interação não competitiva no receptor GABA_A . O uso do flumazenil para reverter a intoxicação pelo etanol e tratar a dependência não encontrou preferência por várias razões. Como o flumazenil é agonista inverso (Cap. 2) nos receptores de benzodiazepínicos, traz o risco de causar convulsões e poderia causar aumento do consumo de etanol e, desse modo, aumentar as manifestações tóxicas de longo prazo.

O etanol produz aumento constante da função do receptor de glicina. Esse efeito provavelmente se deve tanto à interação direta do etanol com a subunidade $\alpha 1$ do receptor de glicina quanto aos efeitos indiretos do etanol mediados pela ativação da PKC. O etanol pode também aumentar a liberação de glicina das terminações nervosas.

O etanol reduz a liberação de transmissor em resposta à despolarização em terminações nervosas por inibição da abertura de canais de cálcio sensíveis à voltagem presentes nos

⁸Ela também reduz o rubor pós-menopausa, o que pode representar resposta fisiológica da abstinência de estrogênio.

neurônios. Também reduz a excitabilidade neuronal através da ativação de canais de K^+ ativados pela proteína G (canais GIRK), assim como através da potencialização da atividade dos canais de potássio ativados por cálcio (canais BK).

Os efeitos excitatórios do glutamato são inibidos pelo etanol em concentrações que produzem efeitos depressores no SNC *in vivo*. A ativação do receptor de NMDA é inibida em concentrações mais baixas de etanol do que as necessárias para afetar os receptores de AMPA (Cap. 37). Outros efeitos produzidos pelo etanol incluem aumento dos efeitos excitatórios produzidos pela ativação dos nAChRs e receptores de 5-HT₃. A importância relativa desses vários efeitos nos efeitos globais do etanol sobre a função do SNC ainda não está clara no presente.

Os efeitos depressores do etanol sobre a função neuronal assemelham-se aos da adenosina atuando sobre os receptores A₁ (Cap. 16). O etanol em sistemas de culturas de células aumenta a adenosina extracelular por inibição da captura de adenosina, e há algumas evidências de que a inibição do transportador de adenosina possa ser responsável por alguns dos seus efeitos no SNC (Melendez & Kalivas, 2004).

Os opioides endógenos também desempenham algum papel nos efeitos do etanol sobre o SNC, porque estudos no homem e em animais mostram que o antagonista dos receptores de opioides, **naltrexona**, reduz a gratificação associada ao etanol.

Efeitos comportamentais

Os efeitos da intoxicação aguda por etanol no homem são bem conhecidos e incluem fala arrastada, falta de coordenação motora, aumento da autoconfiança e euforia. O efeito sobre o humor varia entre os indivíduos, a maioria tornando-se mais ruidosa e extrovertida, mas alguns ficam morosos e retraídos. Em níveis de intoxicação mais elevados, o humor tende a ficar altamente lábil, ocorrendo euforia e melancolia, agressividade e submissão, sucessivamente. A associação entre álcool e violência está bem documentada.

O desempenho intelectual e motor e a discriminação sensitiva mostram comprometimento uniforme pelo etanol, mas os indivíduos, em geral, são incapazes de julgar isso por si mesmos. Por exemplo, pediu-se a motoristas de ônibus para atravessarem um espaço que eles selecionaram como o mínimo para seu ônibus atravessar; o etanol fez que eles não somente batessem nas barreiras mais frequentemente em qualquer espaço, mas também ajustassem o espaço para uma dimensão mais estreita, muitas vezes mais estreita que o ônibus.

Foi despendido muito esforço para medir o efeito do etanol sobre o desempenho ao volante na vida real, opostamente aos testes artificiais sob condições experimentais. Num estudo norte-americano com motoristas de grandes cidades, verificou-se que a probabilidade de estar envolvido num acidente não foi afetada pelas concentrações de etanol no sangue de até 50 mg/100 ml (10,9 mmol/l); com 80 mg/100 ml (17,4 mmol/l), a probabilidade aumentou quatro vezes, e com 150 mg/100 ml (32,6 mmol/l), cerca de 25 vezes. No Reino Unido, dirigir com concentração sanguínea de etanol acima de 80 mg/100 ml é ilegal.

A relação entre a concentração plasmática de etanol e seu efeito é altamente variável. Determinada concentração produz efeito maior quando está se elevando do que quando está constante ou caindo. Desenvolve-se grau substancial de tolerância celular nos que bebem habitualmente, resultando na necessidade de concentração plasmática mais elevada de etanol para produzir um determinado efeito. Em um estudo, ocorreu "intoxicação perceptível" (avaliada por uma bateria de testes que analisavam fala, marcha e assim por diante) em 30% dos participantes entre 50 e 100 mg/100 ml e em 90% dos indivíduos com mais de 150 mg/100 ml. Em geral, ocorre coma quando se atingem 400 mg/100 ml, sendo provável que a morte por insuficiência respiratória ocorra em níveis maiores que 500 mg/100 ml.

O etanol aumenta significativamente — algumas vezes em grau perigoso — os efeitos depressores sobre o SNC de muitas outras substâncias, incluindo os benzodiazepínicos, antidepressivos, antipsicóticos e opioides. O uso combinado de etanol e cocaína leva à formação de cocaetilenos, um metabólito tóxico da cocaína.

Neurotoxicidade

Além dos efeitos agudos do etanol sobre o sistema nervoso, a administração crônica também causa dano neurológico irreversível (Harper & Matsumoto, 2005). Este pode ser causado pelo próprio etanol ou por metabólitos, como o acetaldeído ou ésteres de ácidos graxos. Casos de bebedeira parecem produzir maiores danos; provavelmente devido às concentrações elevadas que o etanol atinge no cérebro e às fases repetidas sem etanol entre os excessos. Grandes consumidores de etanol apresentam convulsões e desenvolvem demência irreversível e comprometimento motor associado à diminuição da espessura do córtex cerebral (com evidente aumento do volume ventricular) detectável nas técnicas por imagens. Podem ocorrer, também, degeneração do cerebelo e outras regiões específicas do cérebro, bem como neuropatia periférica. Algumas dessas alterações não são devidas ao próprio etanol, mas à deficiência de tiamina concomitante, que é comum em etilistas.

Efeitos sobre outros sistemas

O principal efeito cardiovascular agudo do etanol é produzir vasodilatação cutânea de origem central, a qual causa sensação de calor, mas realmente aumenta a perda de calor.⁹ Paradoxalmente, há correlação positiva entre o consumo de etanol e hipertensão, possivelmente porque a abstinência do etanol causa aumento da atividade simpática. O efeito de beber moderadamente sobre a função cardiovascular é discutido adiante.

O etanol aumenta as secreções salivar e gástrica; talvez essa seja a razão pela popularidade, em algumas culturas, da ingestão de um copo de xerez antes do jantar. Isso é, em parte, efeito reflexo produzido pelo gosto e a ação irritante do etanol. No entanto, o consumo excessivo de bebidas alcoólicas causa lesão diretamente à mucosa gástrica, ocorrendo gastrite crônica. Isso e o aumento da secreção de ácido são fatores na elevada incidência de sangramento gástrico nos etilistas. A depressão do SNC predispõe à pneumonia e à formação de abscessos pulmonares. A pancreatite aguda pode tornar-se crônica com a formação de pseudocistos (coleções de fluidos no saco peritoneal), má absorção de gorduras e, em última instância, perda da função das células B e diabetes *mellitus* dependente de insulina.

O etanol produz vários efeitos endócrinos. Em particular, aumenta a liberação de hormônios esteroides da suprarrenal por estimulação da hipófise anterior para secretar hormônio adrenocorticotrófico. No entanto, o aumento da hidrocortisona no plasma, geralmente visto nos etilistas (produzindo "pseudossíndrome de Cushing"; Cap. 32), deve-se, em parte, à inibição do metabolismo da hidrocortisona pelo etanol no fígado.

A diurese é efeito familiar do etanol. É causada por inibição da secreção do hormônio antidiurético e desenvolve-se tolerância rapidamente, de modo que a diurese não se mantém. Há inibição semelhante da secreção de ocitocina, o que pode

⁹A imagem de um São Bernardo imenso carregando um pequeno barril de conhaque ao redor do pescoço, para reviver vítimas de avalanche, é um apócrifo ao criado pelo pintor inglês, Edwin Landseer, que em 1820 pintou um quadro denominado "Mastins Alpinos Reanimando um Viajante Angustiado". Com seu olfato apurado, esses cães foram úteis na procura por pessoas soterradas pela neve, porém a ingestão de um gole de conhaque apenas aceleraria a perda de calor da vítima.

adiar o parto. Têm sido feitas tentativas para usar esse efeito no trabalho de parto prematuro, mas a dose necessária é grande o suficiente para causar embriaguez óbvia na mãe. Se o bebê nascer prematuramente apesar do etanol, poderá estar intoxicado ao nascimento, o suficiente para deprimir sua respiração. O procedimento evidentemente tem sérias desvantagens.

Os efeitos tóxicos agudos nos músculos são exacerbados por convulsões e prorrogação da imobilidade; miosite grave ("rabortomíose") com mioglobínúria pode causar insuficiência renal aguda. Os efeitos da toxicidade crônica afetam particularmente a musculatura estriada cardíaca, dando origem à cardiomiopatia alcoólica e insuficiência cardíaca crônica.

O consumo crônico de etanol pode também resultar em imunossupressão, levando a aumento da incidência de infecções como pneumonia (a imunização com a vacina pneumocócica é importante no alcoolismo crônico); e aumento do risco de câncer, particularmente de boca, laringe e esôfago.

Os etilistas do sexo masculino costumam ser impotentes e mostram sinais de feminização. Isso se associa ao comprometimento da síntese de esteroides testiculares, mas a indução de enzimas microssômicas hepáticas pelo etanol, e por isso um aumento da taxa de inativação da testosterona, também contribui.

Efeitos do etanol sobre o fígado

Juntamente com a lesão cerebral, a lesão hepática é a consequência de longo prazo mais comum e séria do consumo excessivo de etanol (Lieber, 1995). O aumento do acúmulo de gordura (esteatose hepática) evolui para hepatite (*i. e.*, inflamação do fígado) e, finalmente, para necrose hepática irreversível e fibrose. A cirrose é o estágio final, com fibrose extensa e focos de hepatócitos em regeneração que não são corretamente "canalizados" para o sangue e sistemas biliares. A derivação do fluxo sanguíneo portal em torno do fígado cirrótico geralmente causa o desenvolvimento de varizes esofágicas, que podem sangrar súbita e catastróficamente. O aumento do acúmulo de gordura no fígado ocorre, em ratos ou no homem, depois de uma grande dose única de etanol. O mecanismo é complexo, sendo os fatores principais:

- o aumento dos ácidos graxos do tecido adiposo, decorrente de aumento do estresse, causando descarga simpática
- o comprometimento da oxidação dos ácidos graxos, em razão da sobrecarga metabólica imposta pelo próprio etanol.

Com o consumo crônico de etanol, muitos outros fatores contribuem para a lesão do fígado. Um é a desnutrição, pois os indivíduos etilistas podem satisfazer grande parte de suas necessidades calóricas com o próprio etanol. Trezentos gramas de etanol (o equivalente a uma garrafa de uísque) fornecem cerca de 2.000 kcal, mas, diferentemente da dieta normal, não contêm vitaminas, aminoácidos ou ácidos graxos. A deficiência de tiamina é fator importante na causa de lesão neurológica crônica (ver anteriormente). As alterações hepáticas que ocorrem nos etilistas devem-se, em parte, à desnutrição crônica, mas principalmente à toxicidade celular do etanol, que promove alterações inflamatórias no fígado.

A incidência global de hepatopatia crônica é função do consumo cumulativo de etanol com o passar de muitos anos. Portanto, o consumo total, expresso em g/kg de peso corporal por dia multiplicado pelos anos em que a bebida foi consumida, fornece um preditor preciso da incidência de cirrose. O aumento da concentração plasmática da enzima hepática γ -glutamiltanspeptidase (um marcador da indução CYP), em geral, aumenta a suspeita de lesão hepática relacionada com o álcool, embora não específica do etanol.

Efeitos sobre o metabolismo lipídico, a função plaquetária e a aterosclerose

Beber moderadamente reduz a mortalidade associada à coronariopatia, sendo atingido o efeito máximo — cerca de 30% de redução da mortalidade global — em nível de 2-3 unidades/dia (Groenbaek *et al.*, 1994). O efeito é muito mais pronunciado (mais de 50% de redução) nos homens com concentrações plasmáticas elevadas de colesterol com lipoproteína de baixa densidade (Cap. 23).¹⁰ A maioria das evidências sugere que o etanol, e não qualquer bebida específica, tal como o vinho tinto, seja o fator essencial.

Foram propostos dois mecanismos. O primeiro envolve o efeito do etanol sobre as lipoproteínas plasmáticas, que são as moléculas transportadoras do colesterol e de outros lipídeos na corrente sanguínea (Cap. 23). Estudos epidemiológicos, bem como estudos com voluntários, mostraram que o etanol, em doses diárias pequenas demais para produzir efeitos óbvios sobre o SNC, pode, com o passar de algumas semanas, aumentar a concentração plasmática de lipoproteína de alta densidade, exercendo, assim, efeito protetor contra a formação de ateroma.

O etanol também pode proteger contra cardiopatia isquêmica por inibir a agregação plaquetária. Esse efeito ocorre em concentrações de etanol na faixa obtida pelo uso normal de bebidas no ser humano (10-20 mmol/l) e, provavelmente, resulta da inibição da formação de ácido araquidônico a partir dos fosfolipídeos. No ser humano, a magnitude do efeito depende criticamente da ingestão de gorduras na dieta e ainda não está claro quanto isso é importante clinicamente.

Efeito do etanol sobre o desenvolvimento fetal

O efeito adverso do consumo de etanol durante a gravidez sobre o desenvolvimento fetal foi demonstrado no início da década de 1970, quando foi cunhado o termo *síndrome do álcool fetal* (SAF).

As características da SAF completa incluem:

- desenvolvimento facial anômalo, com olhos muito afastados, fissuras palpebrais curtas e ossos zigomáticos pequenos
- redução do perímetro cefálico
- retardo do crescimento
- retardo mental e anormalidades do comportamento, muitas vezes assumindo a forma de hiperatividade e dificuldade de integração social
- outras anormalidades, que podem ser maiores ou menores (p. ex., anormalidades cardíacas congênitas, malformação dos olhos e orelhas).

Um grau menor de comprometimento, denominado *alteração do neurodesenvolvimento relacionado com o álcool* (ADRA), resulta em problemas de comportamento e déficits cognitivos e motores, muitas vezes associados à redução do tamanho do cérebro. Ocorre SAF completa em cerca de três por 1.000 nascidos vivos e afeta cerca de 30% dos que nascem de mães etilistas. É rara em mães que bebem menos de cinco unidades/dia e mais comum nas que só bebem para embriagar-se, e, esporadicamente, consomem quantidades muito maiores, resultando em altos níveis de pico de etanol. A ADRA é cerca de três vezes mais comum. Embora não haja limiar seguro claramente definido, não há evidências que quantidades inferiores a duas unidades/dia sejam prejudiciais. Não há período crítico durante a gravidez em que o consumo de etanol tenha mais probabilidade de levar à SAF, embora um estudo sugira que a incidência de SAF correlacione-se mais fortemente com o consumo de etanol bem no início da gravidez, mesmo antes de ela já ser reconhecida, implicando que não somente as

¹⁰Este efeito benéfico do beber moderado ultrapassa o risco de efeitos adversos (p. ex., acidentes, cânceres, lesão do fígado) somente em homens acima dos 45 anos e em mulheres acima de 55 anos de idade.

Efeitos do etanol



- O consumo de etanol, em geral, é expresso em unidades de 10 ml (8 g) de etanol puro. O consumo *per capita* no Reino Unido é de cerca de 10 l/ano.
- O etanol atua como depressor geral do sistema nervoso central, semelhante aos anestésicos voláteis, produzindo os efeitos familiares de intoxicação aguda.
- São postulados vários mecanismos celulares: aumento da ação do GABA e da glicina, inibição da abertura dos canais de cálcio, ativação dos canais de potássio e ação inibitória dos receptores de glutamato do tipo NMDA.
- Concentrações plasmáticas eficazes:
 - efeitos limiares: cerca de 40 mg/100 ml (5 mmol/l)
 - intoxicação grave: cerca de 150 mg/100 ml
 - morte por insuficiência respiratória: cerca de 500 mg/100 ml.
- Os principais efeitos periféricos são diurese autolimitada (redução da secreção do hormônio antidiurético), vasodilatação cutânea e atraso do trabalho de parto (redução da secreção de ocitocina).
- Ocorre degeneração neurológica nos grandes consumidores de álcool, causando demência e neuropatias periféricas.
- O consumo de etanol por longo prazo causa hepatopatia, que evolui para cirrose e insuficiência hepática.
- O consumo moderado de álcool tem efeito protetor contra cardiopatia isquêmica.
- O consumo excessivo na gravidez causa comprometimento do desenvolvimento fetal, associado a tamanho pequeno, desenvolvimento facial anômalo e outras anormalidades físicas, além de retardo mental.
- Dependência psicológica, dependência física e tolerância ocorrem com o etanol.
- Os fármacos usados para tratar a dependência do álcool incluem o **dissulfiram** (inibidor da aldeído desidrogenase), a **naltrexona** (antagonista de opioides) e o **acamprosato** (antagonista do receptor de NMDA). **Topiramato** e **bupropiona** são também usados.

grávidas, mas também as mulheres com probabilidade de engravidar, precisam ser aconselhadas a não consumir muita bebida alcoólica. Experimentos com ratos e camundongos sugerem que o efeito sobre o desenvolvimento facial possa ser produzido muito cedo na gravidez (até 4 semanas no ser humano), enquanto o efeito sobre o desenvolvimento do cérebro é produzido um pouco mais tarde (até 10 semanas).

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS

Metabolismo do etanol

O etanol é rapidamente absorvido, sendo uma quantidade apreciável absorvida do estômago. Fração substancial é removida por metabolismo hepático de primeira passagem. O metabolismo hepático do etanol mostra cinética de saturação (Caps. 9 e 10) em concentrações bem baixas de etanol, de modo que a fração de etanol removida diminui à medida que a concentração que chega ao fígado aumenta. Desse modo, se a absorção de etanol for rápida e a concentração na veia porta for alta, a maior parte do etanol escapa e vai à circulação sistêmica, enquanto, com absorção lenta, maior quantidade é removida pelo metabolismo de primeira passagem. Essa é uma razão pela qual beber etanol com estômago vazio

produz efeito farmacológico muito maior. O etanol é rapidamente distribuído por toda a água corporal, e sua taxa de redistribuição depende principalmente do fluxo sanguíneo para os tecidos individuais, como com os anestésicos voláteis (Cap. 40).

O etanol é cerca de 90% metabolizado, sendo 5%-10% eliminados inalterados, no ar expirado e na urina. Essa fração não é farmacocineticamente significativa, mas fornece a base para a estimativa da concentração sanguínea de etanol a partir de medidas na respiração ou na urina. A proporção de concentrações de etanol no sangue e no ar alveolar, medida ao final de expiração profunda, é relativamente constante, 80 mg/100 ml de etanol no sangue produzindo 35 µg/100 ml no ar expirado, sendo essa a base do teste do bafômetro (analisador da respiração). A concentração na urina é mais variável e fornece uma medida menos precisa da concentração no sangue.

O metabolismo do etanol ocorre quase inteiramente no fígado e principalmente por uma via que envolve oxidações sucessivas, primeiramente a acetaldeído e depois a ácido acético (Fig. 48.5). Como o etanol costuma ser consumido em grandes quantidades (em comparação com a maioria dos fármacos), não sendo absolutamente incomum o consumo de 1-2 moles por dia, constitui uma carga substancial sobre os sistemas oxidativos hepáticos. A oxidação de 2 moles de etanol consome cerca de 1,5 kg do cofator nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD^+). A disponibilidade de NAD^+ limita a taxa de oxidação de etanol a cerca de 8 g/h num adulto normal, independentemente da concentração de etanol (Fig. 48.6), causando o processo que mostra cinética de saturação (Cap. 10). Isso também leva à competição entre o etanol e outros substratos metabólicos para os suprimentos de NAD^+ disponíveis, o que pode ser um fator na lesão hepática induzida pelo etanol (Cap. 57). O metabólito intermediário, acetaldeído, é um composto reativo e tóxico, e isso também pode contribuir para a hepatotoxicidade. Ocorre, ainda, pequeno grau de esterificação de etanol com vários ácidos graxos nos tecidos, e esses ésteres também podem contribuir para a toxicidade no longo prazo.

A *álcool desidrogenase* é uma enzima citoplasmática solúvel, confinada principalmente às células hepáticas, e que oxida o etanol ao mesmo tempo em que reduz NAD^+ a NADH (Fig. 48.5). O metabolismo do etanol faz com que a proporção de NAD^+ para NADH caia, e isso tem outras consequências metabólicas (p. ex., aumento de lactato e lentidão do ciclo de Krebs). A limitação sobre o metabolismo do etanol imposta pela taxa limitada de regeneração de NAD^+ tem levado a tentativas de encontrar um agente "de sobriedade" que funcione regenerando NAD^+ a partir de NADH . Um de tais agentes é a frutose, que é reduzida por uma enzima que exige NADH . Em grandes doses, causa um aumento mensurável na taxa de metabolismo do etanol, mas não o suficiente para ter efeito útil sobre a taxa de retorno à sobriedade.

Normalmente, somente pequena quantidade de etanol é metabolizada pelo sistema de oxidase de função mista microsômica (Cap. 9), mas a indução desse sistema ocorre nos etilistas. O etanol pode afetar o metabolismo de outros fármacos metabolizados pelo sistema de oxidase de função mista (p. ex., **fenobarbital**, **varfarina** e **esteroides**), com efeito inibitório inicial produzido por competição, seguido do aumento causado pela indução enzimática.

Quase todo o acetaldeído produzido é convertido em acetato no fígado pela *aldeído desidrogenase* (Fig. 48.5). Normalmente, somente um pouco de acetaldeído escapa do fígado, resultando em concentração sanguínea de acetaldeído de 20-50 µmol/l, após uma dose intoxicante de etanol no ser humano. O acetaldeído circulante geralmente tem pouco ou nenhum efeito, mas a concentração pode tornar-se muito maior sob certas circunstâncias e produzir efeitos tóxicos. Isso ocorre se a aldeído desidrogenase for inibida por fármacos como o **dissulfiram**. Na presença do dissulfiram, que não produz efeito acentuado quando administrado isoladamente,

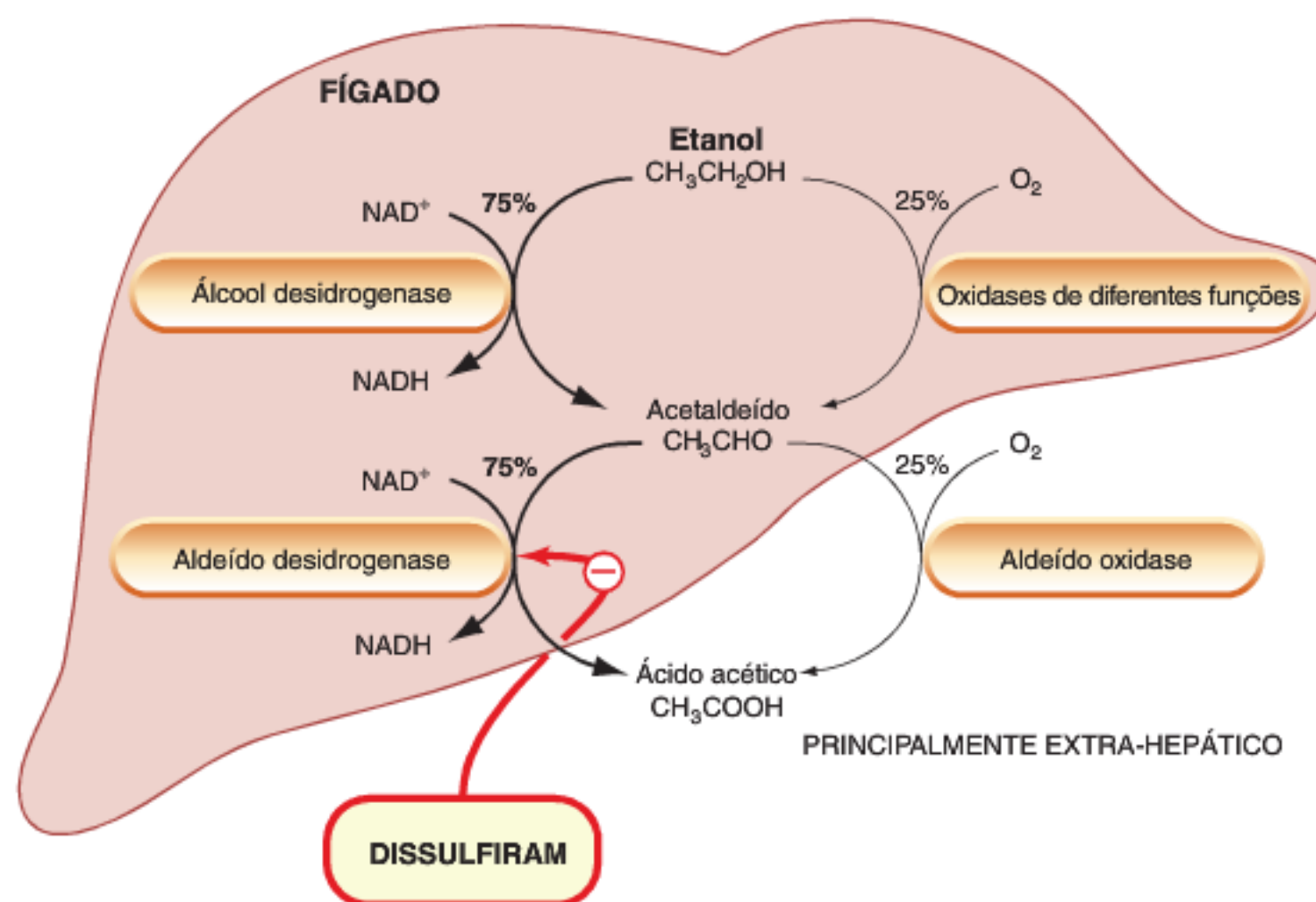


Fig. 48.5 Metabolismo do etanol. NAD, nicotinamida adenina dinucleotídeo.

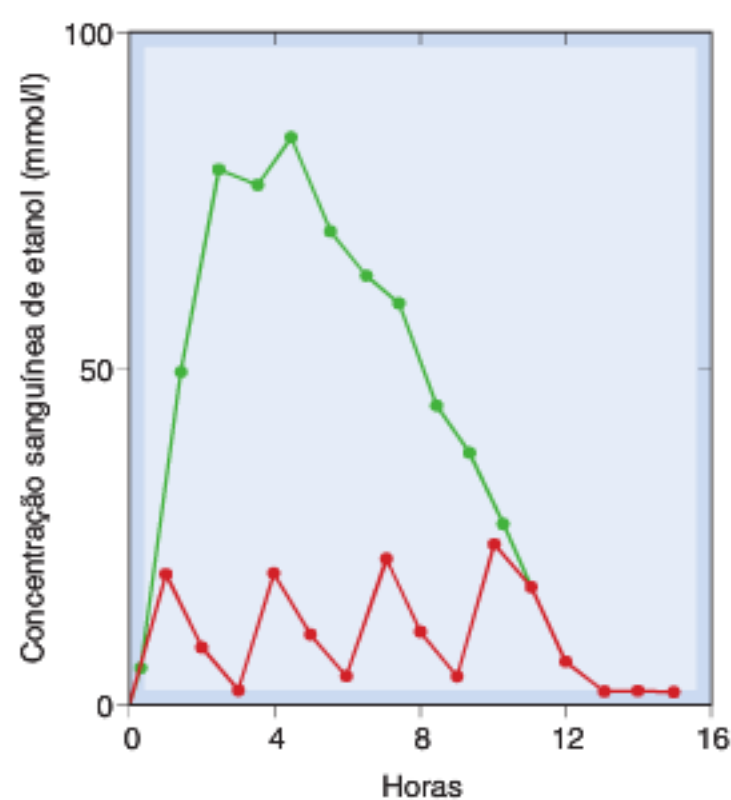


Fig. 48.6 Cinética de ordem zero da eliminação do etanol em ratos. Os ratos receberam etanol por via oral (104 mmol/kg) como dose única ou em quatro doses fracionadas. A dose única resulta em concentração sanguínea de etanol muito mais elevada e mais sustentada que a mesma quantidade administrada em doses fracionadas. Observe que, depois da dose única, a concentração de etanol declina linearmente, sendo a taxa de declínio semelhante depois de uma dose pequena ou grande em razão do fenômeno da saturação. (De de Kalant H *et al.* 1975 *Biochem Pharmacol* 24:431.)

o consumo de etanol é seguido de reação intensa, compreendendo rubor, taquicardia, hiperventilação e considerável pânico e angústia, o que se deve ao acúmulo excessivo de acetaldeído na corrente sanguínea. Essa reação é extremamente desagradável, mas não é perigosa, e o dissulfiram pode ser usado como terapia de aversão para desestimular as pessoas a usarem o etanol. Alguns outros fármacos (p. ex., metronidazol; Cap. 50) produzem reações semelhantes ao etanol. O interessante é que uma erva medicinal chinesa usada

tradicionalmente para curar etilistas contém **daidzina**, um inibidor específico da aldeído desidrogenase. Em *hamsters* (que consomem álcool espontaneamente em quantidades que derrotariam até o mais durão dos bípedes consumidores de álcool, enquanto permanecem, até onde se pode dizer de um *hamster*, completamente sóbrios), a daidzina inibe acentuadamente o consumo de álcool.

Fatores genéticos

Em 50% dos asiáticos, uma variante genética inativa de uma das isoformas da aldeído desidrogenase (ALDH-2) é expressa; esses indivíduos experimentam reação semelhante à do dissulfiram depois do álcool, e a incidência de etilismo nesse grupo é extremamente baixa (Tanaka *et al.*, 1997; Tyndale, 2003).

Metabolismo e toxicidade do metanol e etilenoglicol

▼ O metanol é metabolizado do mesmo modo que o etanol, mas produz formaldeído em lugar de acetaldeído a partir da primeira etapa de oxidação. O formaldeído é mais reativo que o acetaldeído e reage rapidamente com proteínas, causando a inativação de enzimas envolvidas no ciclo do ácido tricarboxílico. É convertido em outro metabólito tóxico, o ácido fórmico. Este, diferentemente do ácido acético, não pode ser utilizado no ciclo do ácido tricarboxílico e pode causar lesão tecidual. A conversão de alcoóis em aldeídos ocorre não somente no fígado, mas também na retina, catalisada pela desidrogenase responsável pela conversão retinol-retinal. A formação de formaldeído na retina é responsável por um dos principais efeitos tóxicos do metanol, a saber, a cegueira, que pode ocorrer depois da ingestão de não mais que 10 g. A produção de ácido fórmico e o desarranjo do ciclo do ácido tricarboxílico também produzem acidose grave.

O metanol é usado como solvente industrial e também para adulterar etanol industrial a fim de torná-lo impróprio para beber. A intoxicação por metanol é muito comum, e era tratada através da administração de grandes doses de etanol, que atua retardando o metabolismo do metanol devido à competição pela álcool desidrogenase. O **fomepizol** inibe a álcool desidrogenase e atualmente é o tratamento de escolha se disponível. Esse tratamento pode ocorrer juntamente com hemodiálise para remoção do metanol inalterado, que possui pequeno volume de distribuição.

Metabolismo do etanol



- O etanol é metabolizado principalmente pelo fígado, primeiramente pela álcool desidrogenase a acetaldeído e depois pela aldeído desidrogenase a acetato. Cerca de 25% do acetaldeído é metabolizado de maneira extra-hepática.
- O metabolismo hepático mostra cinética de saturação, principalmente em virtude da limitada disponibilidade da nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD⁺). A taxa máxima de metabolismo de etanol é de cerca de 10 ml/hora. Desse modo, a concentração plasmática reduz-se linearmente, e não exponencialmente.
- Pequenas quantidades de etanol são eliminadas na urina e no ar expirado.
- O acetaldeído pode produzir efeitos tóxicos. A inibição da aldeído desidrogenase pelo dissulfiram acentua náuseas etc. causadas pelo acetaldeído, e pode ser usada na terapia de aversão.
- O metanol é metabolizado de maneira semelhante em ácido fórmico, que é tóxico, especialmente para a retina.
- Os asiáticos mostram taxa alta de polimorfismo genético de álcool e aldeído desidrogenase, associada a alcoolismo e intolerância ao álcool, respectivamente.

O envenenamento por etilenoglicol, utilizado nos fluidos anti-congelantes e de freios dos automóveis, é uma emergência médica. O etilenoglicol é rapidamente absorvido pelo intestino e metabolizado em glicolato, e depois, mais lentamente, em oxalato. O glicolato interfere nos processos metabólicos e produz acidose metabólica. Isso afeta o cérebro, coração e rins. O tratamento é realizado com a utilização de substâncias alcalinas, como o bicarbonato de sódio, para reverter a acidose, e piridoxina e tiamina, para promover a conversão a metabólitos não tóxicos e hemodiálise.

TOLERÂNCIA E DEPENDÊNCIA

A tolerância aos efeitos do etanol pode ser demonstrada no homem e em animais de experimentação até ocorrer o grau de redução na potência em duas a três vezes, durante 1-3 semanas de administração contínua de etanol. Um pequeno componente disso deve-se à eliminação mais rápida do etanol. O principal componente é a tolerância tecidual, responsável pela diminuição de potência de aproximadamente duas vezes, e que pode ser observado *in vitro* (p. ex., por dosagem do efeito inibitório do etanol sobre a liberação de transmissores dos sinaptossomos), bem como *in vivo*. O mecanismo dessa tolerância não é conhecido com certeza (Little, 1991). A tolerância ao etanol associa-se à tolerância a muitos anestésicos, e os etilistas costumam ter dificuldade para serem anestesiados.

A administração crônica de etanol produz várias alterações nos neurônios do SNC, que tendem a opor-se aos efeitos celulares agudos que ele produz (ver anteriormente). Há pequena redução na densidade dos receptores GABA_A, e proliferação dos canais de cálcio sensíveis à voltagem e receptores de NMDA.

Desenvolve-se síndrome de abstinência física bem definida em resposta à abstinência do etanol. Como com a maioria das outras substâncias produtoras de dependência, isso é provavelmente importante como fator de curto prazo para manter o hábito, mas outros fatores (principalmente psicológicos) são mais importantes no prazo mais longo (ver anteriormente). A síndrome da abstinência física geralmente desaparece em alguns dias, mas o desejo compulsivo por etanol e a tendência de recidiva duram muito mais tempo.

A síndrome de abstinência física no ser humano, sob a forma grave, desenvolve-se depois de cerca de 8 horas. No primeiro estágio, os principais sintomas são tremor, náuseas, sudorese, febre e, algumas vezes, alucinações. Estas duram cerca de 24 horas. Essa fase pode ser seguida de crises convulsivas ("crises das bebidas alcoólicas"). Nos dias seguintes, desenvolve-se o chamado *delirium tremens*, no qual o paciente fica confuso, agitado e, muitas vezes, agressivo, podendo sofrer alucinações muito mais graves. Pode ser produzida uma síndrome semelhante de hiperatividade central e autonômica em animais de experimentação pela abstinência do etanol. O tratamento para essa emergência médica é composto de sedação com doses elevadas de benzodiazepínicos, como o **clordiazepóxido** (Cap. 43), juntamente com altas doses de tiamina.

ASPECTOS FARMACOLÓGICOS DO TRATAMENTO DA DEPENDÊNCIA DO ÁLCOOL

A dependência do álcool ("alcoolismo") é comum (4%-5% da população) e, como com o tabagismo, é difícil de tratar com eficácia. Os principais aspectos farmacológicos (Garbutt, 2009; Tabela 48.3) são os seguintes:

- Para amenizar a síndrome de abstinência aguda durante "a seca", os **benzodiazepínicos** (Cap. 43) e o **clometiazol** são eficazes; **clonidina** e **propranolol** também são úteis. Acredita-se que a clonidina (agonista dos receptores α_2 -adrenérgicos) atue inibindo a liberação exagerada de neurotransmissores que ocorre durante a abstinência, enquanto o propranolol (antagonista dos receptores β -adrenérgicos) bloqueia alguns dos efeitos da atividade simpática excessiva.
- Para tornar o consumo do álcool desagradável, o **dissulfiram** (ver anteriormente).
- Para reduzir a gratificação induzida pelo álcool, a **naltrexona** (ver anteriormente) é eficaz.
- Para reduzir o desejo compulsivo, usa-se o **acamprosato**. Esse análogo da taurina é antagonista fraco dos receptores de NMDA e pode funcionar interferindo, de algum modo, na plasticidade sináptica. Vários ensaios clínicos têm mostrado que ele melhora a taxa de sucesso em obter a abstinência do álcool e com poucos efeitos adversos.
- Para aliviar tanto os sintomas da abstinência quanto o desejo compulsivo, usa-se o agente antiepilético, **topiramato**, que possui múltiplos efeitos no cérebro (Cap. 44) e se mostra promissor assim como o **ácido γ -hidroxibutírico** (GHB), um ácido graxo de cadeia curta com a estrutura semelhante ao neurotransmissor inibitório ácido γ -aminobutírico (Cap. 37).

REFERÊNCIAS E LEITURA ADICIONAL

Geral

Bagley, E.E., Gerke, M.B., Vaughan, C.W., et al., 2005. GABA transporter currents activated by protein kinase A excite midbrain neurons during opioid withdrawal. *Neuron* 45, 433-445.

Bailey, C.P., Connor, M., 2005. Opioids: cellular mechanisms of tolerance and physical dependence. *Curr. Opin. Pharmacol.* 5, 60-68.

Bunce, C.J., Loudon, P.T., Akers, C., et al., 2003. Development of vaccines to help treat drug dependence. *Curr. Opin. Mol. Ther.* 5, 58-63.

- Chao, J., Nestler, E.J., 2004. Molecular neurobiology of addiction. *Annu. Rev. Med.* 55, 113–132. (Artigo de revisão útil escrito pelos principais cientistas que estudam o vício)
- Dalley, J.W., Fryer, T.D., Brichard, L., et al., 2007. Nucleus accumbens $D_{2/3}$ receptors predict trait impulsivity and cocaine reinforcement. *Science* 315, 1267–1270. (Uma excitante primeira descrição do papel dos receptores dopamínicos e impulsividade da autoadministração de fármacos)
- Deroche-Gamonet, V., Belin, D., Piazza, P.V., 2004. Evidence for addiction-like behaviour in the rat. *Science* 305, 1014–1017. (Ver também o comentário de T.E. Robinson, no mesmo volume, pp. 951–953, *Estratégia experimental para distinguir o vício da autoadministração e o comportamento semelhante ao do vício em ratos*)
- Heidbreder, C.A., Hagan, J.J., 2005. Novel pharmacological approaches for the treatment of drug addiction and craving. *Curr. Opin. Pharmacol.* 5, 107–118. (Descreve as numerosas estratégias teóricas para o tratamento da adição, com base principalmente na farmacologia das monoaminas)
- Hyman, S.E., Malenka, R.C., Nestler, E.J., 2006. Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory. *Annu. Rev. Neurosci.* 29, 565–598. (Revisão extensa sobre como as “drogas” de abuso podem alterar a memória e o processo de aprendizagem)
- Karch, S.B. (Ed.), 2006. Drug abuse handbook, second ed. CRC Press, Boca Raton.
- Koob, G.F., Le Moal, M., 2006. Neurobiology of addiction. Academic Press, London. (Um livro muito extenso que cobre muitos aspectos do vício pela perspectiva de um neurocientista)
- Maldonado, R., Saiardi, A., Valverde, O., et al., 1997. Absence of opiate rewarding effects in mice lacking dopamine D_2 receptors. *Nature* 388, 586–589. (Uso de animais transgênicos para demonstrar o papel dos receptores da dopamina nas propriedades de recompensa dos opioides)
- Mayer, P., Höllt, V., 2005. Genetic disposition to addictive disorders—current knowledge and future perspectives. *Curr. Opin. Pharmacol.* 5, 4–8. (Descreve o atual entendimento inconcludente da base genética do vício)
- Measham, F., Moore, K., 2009. Repertoires of distinction. Exploring patterns of weekend polydrug use within local leisure scenes across the English night time economy. *Criminol. Crim. Justice* 9, 437–464.
- Nestler, E.J., 2001. Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. *Nat. Rev. Neurosci.* 2, 119–128. (Bom artigo de revisão que enfoca as alterações a longo prazo na expressão dos genes associadas à dependência farmacológica)
- Nestler, E.J., 2004. Molecular mechanisms of drug addiction. *Neuropharmacology* 47 (Suppl. 1), 24–32.
- Nutt, D., King, L.A., Phillips, L.D., 2010. Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis. *Lancet* 376, 558–565.
- O'Brien, C.P., 1997. A range of research-based pharmacotherapies for addiction. *Science* 278, 66–70. (Visão geral útil das abordagens farmacológicas para o tratamento)
- Robbins, T.W., Ersche, K.D., Everitt, B.J., 2008. Drug addiction and the memory systems of the brain. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1141, 1–21. (Uma revisão sobre como as diferentes formas de memória desempenham importantes papéis na dependência de uma “droga”)
- Spanagel, R., Weiss, F., 1999. The dopamine hypothesis of reward: past and current research. *Trends Neurosci.* 22, 521–527. (Resume as evidências da ativação das vias mesolímbicas da dopamina como um fator na dependência farmacológica)
- Weiss, F., 2005. Neurobiology of craving, conditioned reward and relapse. *Curr. Opin. Pharmacol.* 5, 9–19. (Revisão dos recentes estudos sobre a neurobiologia do vício, que enfoca principalmente modelos animais)
- Williams, J.T., Christie, M.J., Manzoni, O., 2001. Cellular and synaptic adaptations mediating opioid dependence. *Physiol. Rev.* 81, 299–343.
- Winger, G., Woods, J.H., Hofmann, F.G., 2004. A handbook on drug and alcohol abuse, fourth ed. Oxford University Press, New York. (Livro pequeno e instrutivo sobre os aspectos biomédicos)
- Nicotina**
- Balfour, D.J.K., Fagerstrom, K.O., 1996. Pharmacology of nicotine and its therapeutic use in smoking cessation and neurodegenerative disorders. *Pharmacol. Ther.* 72, 51–81. (Revisão da farmacologia da nicotina e da utilidade dessa substância como terapia de reposição)
- Benowitz, N.L., 1996. Pharmacology of nicotine: addiction and therapeutics. *Annu. Rev. Pharmacol.* 36, 597–613. (Artigo de revisão geral que inclui informações sobre os potenciais usos terapêuticos da nicotina, além da redução do tabagismo)
- George, T.P., O'Malley, S.S., 2004. Current pharmacological treatments for nicotine dependence. *Trends Pharmacol. Sci.* 25, 42–48.
- Gunnell, D., Irvine, D., Wise, L., Davies, C., Martin, R.M., 2009. Varenicline and suicidal behaviour: a cohort study based on data from the General Practice Research Database. *BMJ* 339, b3805.
- Hung, R.J., McKay, J.D., Gaborieau, V., et al., 2008. A susceptibility locus for lung cancer maps to nicotinic acetylcholine receptor subunit genes on 15q25. *Nature* 452, 633–637. (Artigo original mostrando uma ligação genética entre câncer e polimorfismos de um único nucleotídeo no receptor nicotínico)
- Le Foll, B., Goldberg, S.R., 2005. Control of the reinforcing effects of nicotine by associated environmental stimuli in animals and humans. *Trends Pharmacol. Sci.* 26, 287–293.
- Peto, R., Lopez, A.D., Boreham, J., et al., 1996. Mortality from smoking worldwide. *Br. Med. Bull.* 52, 12–21.
- Wonnacott, S., Sidhpura, N., Balfour, D.J.K., 2005. Nicotine: from molecular mechanisms to behaviour. *Curr. Opin. Pharmacol.* 5, 53–59. (Revisão útil sobre os efeitos agudos e a longo prazo da nicotina no SNC)
- Etanol**
- Charness, M.E., Simon, R.P., Greenberg, D.A., 1989. Ethanol and the nervous system. *N. Engl. J. Med.* 321, 442–454.
- Garbutt, J.C., 2009. The state of pharmacotherapy for the treatment of alcohol dependence. *J. Subst. Abuse Treat.* 36 (Suppl.), S15–S21. (Revisa os fármacos atuais e novas abordagens em potencial)
- Groenbaek, M., Deis, A., Sørensen, T.I., et al., 1994. Influence of sex, age, body mass index and smoking on alcohol intake and mortality. *BMJ* 308, 302–306. (Grande estudo dinamarquês que mostrou uma redução da mortalidade coronariana com níveis moderados de ingestão alcoólica e um aumento com níveis elevados)
- Harper, C., Matsumoto, I., 2005. Ethanol and brain damage. *Curr. Opin. Pharmacol.* 5, 73–78. (Descreve os efeitos deletérios sobre a função cerebral do abuso de álcool por um longo período)
- Harris, R.A., Trudell, J.R., Mihic, S.J., 2008. Ethanol's molecular targets. *Sci. Signal.* 1, re7. (Revisão curta sobre potenciais ações moleculares causadas pelo álcool relevantes para seu efeito no cérebro)
- Lieber, C.S., 1995. Medical disorders of alcoholism. *N. Engl. J. Med.* 333, 1058–1065. (Revisão que enfoca o dano hepático induzido pelo etanol em relação ao metabolismo do etanol)
- Little, H.J., 1991. Mechanisms that may underlie the behavioural effects of ethanol. *Prog. Neurobiol.* 36, 171–194.
- Lovinger, D.M., 1997. Alcohols and neurotransmitter gated ion channels: past, present and future. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 356, 267–282. (Artigo de revisão que argumenta que os efeitos do álcool dependem da interação com canais iônicos sinápticos)
- Melendez, R.I., Kalivas, P.W., 2004. Last call for adenosine transporters. *Nat. Neurosci.* 7, 795–796. (Comentário sobre um estudo que corrobora um papel para a adenosina nos efeitos do etanol sobre o SNC)
- Myrick, H., Anton, R.F., 1998. Treatment of alcohol withdrawal. *Alcohol Health Res. W.* 22, 38–43. Available online at <http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/arh22-1/38-43.pdf>.
- Spanagel, R., 2009. Alcoholism: a systems approach from molecular physiology to addictive behaviour. *Physiol. Rev.* 89, 649–705. (Artigo de revisão abrangente, muito útil para referência)
- Tabakoff, B., Hoffman, P.L., 1996. Alcohol addiction: an enigma among us. *Neuron* 16, 909–912. (Revisão das ações do álcool em níveis celular e molecular – ignorem seu título simplório)
- Tanaka, F., Shiratori, Y., Yokusuka, O., et al., 1997. Polymorphism of alcohol-metabolizing genes affects drinking behaviour and alcoholic liver disease in Japanese men. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 21, 596–601. (Descreve o polimorfismo da aldeído desidrogenase e da álcool desidrogenase e seus efeitos no comportamento de beber)
- Tyndale, R.F., 2003. Genetics of alcohol and tobacco use in humans. *Ann. Med.* 35, 94–121. (Revisão detalhada de muitos fatores genéticos implicados no hábito de consumir álcool e nicotina)
- Recursos úteis na web**
- <http://www.ash.org.uk/>. (ASH, uma organização antitabagismo)
- <http://www.drugscope.org.uk/>. (DrugScope, uma organização independente que fornece conselhos sobre diferentes aspectos do abuso de “droga”)
- <http://www.nida.nih.gov/>. (National Institute on Drug Abuse [NIDA], uma organização governamental dos Estados Unidos que fornece informações para cientistas e para o público geral sobre diferentes aspectos do abuso de “droga”)
- <http://www.drugabuse.gov/PODAT/PODATIndex.html>. (Fornece acesso à publicação do NIDA denominada Princípios do Tratamento do Vício em “Drogas”: Um Guia Básico para Pesquisa, segunda edição)
- <http://www.ias.org.uk/resources/factsheets/factsheets.html>. (Uma excelente abrangência de fatos relatados para explicar o consumo e as consequências do álcool do Institute of Alcohol Studies.)

Princípios básicos da quimioterapia antimicrobiana

49

CONSIDERAÇÕES GERAIS

A quimioterapia é o termo originalmente usado para descrever o uso de fármacos que são “seletivamente tóxicos” para os microrganismos invasores, apresentando, ao mesmo tempo, efeitos mínimos no hospedeiro. O termo também engloba o uso de fármacos que têm como alvo os tumores, e, de fato, está atualmente associado especificamente a esse ramo da farmacologia. Neste capítulo, no entanto, pretendemos que o termo assuma ambas as utilizações, embora, pelo menos na mente do público, a quimioterapia esteja associada em geral àqueles fármacos anticâncer citotóxicos que causam efeitos adversos, como queda de cabelo, náuseas e vômitos.

Todos os microrganismos vivos estão sujeitos à infecção. Os seres humanos, não sendo exceção a essa regra, são suscetíveis a doenças causadas por vírus, bactérias, protozoários, fungos e helmintos (denominados coletivamente *patógenos*). O uso dos agentes quimioterápicos data do trabalho de Ehrlich e outros e do desenvolvimento dos fármacos arsenicais, como o *salvarsan*, para o tratamento da sífilis.¹ O desenvolvimento bem-sucedido desses agentes durante os últimos 80 anos, particularmente a “revolução dos antibióticos”, que começou nos anos de 1940 com o advento da penicilina, constitui um dos mais importantes avanços terapêuticos em toda a história da Medicina.

É claro que a factibilidade da toxicidade seletiva depende da capacidade para explorar as diferenças bioquímicas que possam existir entre o microrganismo infectante (ou, na verdade, as células cancerosas, nossos “invasores” internos) e o hospedeiro. O Capítulo 6 descreve nossas próprias defesas de “hospedeiro” contra a infecção, enquanto o grupo de capítulos desta seção do livro descreve os fármacos usados para combater essas infecções. Neste capítulo introdutório consideraremos, de modo bastante geral, a natureza dessas diferenças bioquímicas e delinearemos os alvos moleculares para a ação dos fármacos.

HISTÓRICO

O termo *quimioterapia* foi cunhado pelo próprio Ehrlich, no começo do século XX, para descrever o uso de substâncias químicas sintéticas para destruir agentes infecciosos. Nos últimos anos, a definição do termo foi ampliada para incluir os *antibióticos* — substâncias produzidas por alguns microrganismos (ou pelos químicos farmacêuticos) que destroem ou inibem o crescimento de outros microrganismos. Aqui, nós o

ampliaremos ainda mais, para incluir os agentes que destroem ou inibem o crescimento das células cancerosas.

Infelizmente, nosso sucesso no desenvolvimento de fármacos que atinjam esses invasores correu em paralelo com o próprio sucesso deles mesmos em contra-atacar os efeitos dos fármacos, resultando no surgimento de resistência aos fármacos. E, no presente, os invasores — particularmente algumas bactérias — parecem próximos de vencer o jogo. Isso é um problema muito importante, e dedicaremos algum espaço para os mecanismos de resistência e para as maneiras pelas quais eles se disseminam.

A BASE MOLECULAR DA QUIMIOTERAPIA

Os quimioterápicos, então, são substâncias químicas designadas para serem tóxicas ao microrganismo patogênico (ou às células cancerosas), porém inócuas para o hospedeiro. É importante lembrar que muitos microrganismos compartilham nossos espaços corporais (p. ex., o intestino²) sem causar doença (estes são chamados de *comensais*), embora possam tornar-se patogênicos em circunstâncias adversas (i. e., se o hospedeiro estiver imunocomprometido).

Os microrganismos são classificados ou como *procarióticos*, células sem núcleos (p. ex., as bactérias), ou *eucarióticos*, células com núcleos (p. ex., protozoários, fungos, helmintos). Em categoria separada estão os vírus, que precisam utilizar o sistema metabólico da célula hospedeira, e representam, dessa maneira, um tipo particular de problema para a ação quimioterápica. Ainda restam aqueles misteriosos agentes proteináceos, os *prions* (Cap. 39), que causam doença, porém resistem a todas as tentativas de classificação, e para os quais não há antídoto conhecido no presente.

Em outra categoria estão as células cancerosas, que são claramente mais semelhantes às células normais do hospedeiro que quaisquer invasores patogênicos, e isso torna o problema de implementar a toxicidade seletiva especialmente difícil. Os princípios da quimioterapia para o câncer estão discutidos no Capítulo 55. Virtualmente todas as criaturas, tanto hospedeiros quanto parasitas, têm a mesma estrutura básica do DNA (sendo exceção os vírus de RNA), de forma que alguns processos bioquímicos são comuns à maioria, senão a todos, dos organismos. Para encontrar agentes que afetem os patógenos ou cânceres, porém não outras células humanas, é necessário que se encontrem diferenças bioquímicas qualitativas ou quantitativas entre elas.

As bactérias causam a maioria das doenças infecciosas, e a Figura 49.1 mostra de forma diagramaticamente simplificada as principais estruturas e funções da célula bacteriana “padrão”. Circundando a célula está a *parede celular*, que contém caracteristicamente *peptidoglicanas* em todas as formas de bactérias, exceto no *Mycoplasma*. A *peptidoglicana* é única para as células procarióticas e não apresenta uma contraparte nas eucarióticas. Dentro da parede celular está a *membrana plasmática*, que, como nas células eucarióticas, é constituída de dupla camada de fosfolípidos e de proteínas. Ela funciona como uma membrana de permeabili-

¹Os compostos contendo mercúrio também já foram usados para o tratamento da sífilis. “Uma noite com Vênus, uma vida inteira com Mercúrio” era um ditado da época.

²Os humanos possuem cerca de 2 kg de bactérias no intestino, formando um grande “órgão esquecido” do corpo com importantes funções metabólicas.

dade seletiva, com mecanismos de transporte específicos para vários nutrientes. Entretanto, na bactéria, a membrana plasmática não contém *esteróis*, e isso pode modificar a entrada de algumas substâncias químicas.

A função da parede celular é sustentar a membrana plasmática subjacente, que está sujeita à pressão osmótica interna de cerca de cinco atmosferas nos microrganismos *gram-negativos*, e de cerca de 20 atmosferas nos microrganismos *gram-positivos* (ver adiante). A membrana plasmática e a parede celular, em conjunto, formam o *envelope bacteriano*.

Contido pela membrana plasmática está o *citoplasma*. Como nas células eucarióticas, ele contém enzimas solúveis e outras proteínas, os *ribossomos*, envolvidos na síntese proteica, e pequenas moléculas intermediárias envolvidas no metabolismo, bem como íons inorgânicos. A célula bacteriana não tem núcleo; ao contrário, o material genético, na forma de um único *cromossomo* contendo toda a informação genética, localiza-se no citoplasma, sem membrana nuclear circundante. Também contrastando com as células eucarióticas, não há *mitocôndrias* — a energia celular é gerada por sistemas enzimáticos localizados na membrana plasmática.

Algumas bactérias têm componentes adicionais como uma *cápsula* e/ou *flagelos*, porém a única estrutura adicional com relevância para a quimioterapia é a *membrana externa*, por fora da parede celular. A natureza dessa membrana permite que a bactéria seja caracterizada conforme concentre o corante de Gram ("gram-positiva") ou não ("gram-negativa"; para mais detalhes, Cap. 50). Nas bactérias gram-negativas, essa membrana pode evitar a penetração dos agentes antibacterianos, e ela também impede o acesso fácil da *lisozima* (enzima microbida encontrada nos leucócitos, nas lágrimas e em outros líquidos teciduais, que fragmenta a peptidoglicana).

As reações bioquímicas que são alvos potenciais para os fármacos antibacterianos são mostradas na Figura 49.1. Existem três grupos:

- **Classe I:** uso da glicose ou de alguma fonte alternativa de carbono para a geração de energia (ATP) e a síntese de compostos carbônicos simples usados como precursores na próxima classe de reações.
- **Classe II:** uso desses precursores em síntese dependente de energia de todos os aminoácidos, nucleotídeos, fosfolípidos, açúcares aminados, carboidratos e fatores de crescimento necessários para a sobrevivência e crescimento da célula.
- **Classe III:** montagem das pequenas moléculas em macromoléculas — proteínas, RNA, DNA, polissacarídeos e peptidoglicana.

Outros alvos potenciais são as *estruturas formadas*, por exemplo, a membrana celular, ou, nos microrganismos superiores (p. ex., fungos e células cancerosas), os *microtúbulos* ou outros tecidos específicos (p. ex., tecido muscular nos helmintos). Ao se considerar esses alvos, a ênfase será posta nas bactérias, porém também serão feitas referências aos protozoários, helmintos, fungos, células cancerosas e vírus. A classificação que se segue, obviamente, não é rígida; um fármaco pode afetar mais de uma classe de reações ou mais de um subgrupo de reações dentro de uma classe.

REAÇÕES BIOQUÍMICAS COMO ALVOS POTENCIAIS

REAÇÕES CLASSE I

As reações classe I não são alvos promissores por duas razões. Primeira, as células bacterianas e humanas usam mecanismos similares para obter energia da glicose (a *via de Embden-Meyerhof* e o *ciclo dos ácidos tricarboxílicos*). Segunda, mesmo se a oxidação da glicose for bloqueada, muitos outros compostos (aminoácidos, lactato etc.) podem ser utilizados pelas bactérias como fonte alternativa de energia.

A base molecular da quimioterapia



- Os fármacos quimioterápicos deveriam ser tóxicos para os microrganismos invasores e inócuos para o hospedeiro. Essa toxicidade seletiva depende da descoberta das diferenças bioquímicas entre o patógeno e o hospedeiro que possam ser adequadamente exploradas.
- As três classes gerais de reações bioquímicas são alvos potenciais para a quimioterapia das bactérias:
 - **classe I:** reações que utilizam a glicose e outras fontes de carbono são usadas para produzir ATP e compostos carbônicos simples.
 - **classe II:** vias que usam a energia e os compostos classe I para fazer pequenas moléculas (p. ex., aminoácidos e nucleotídeos).
 - **classe III:** vias que convertem as pequenas moléculas em macromoléculas como proteínas, ácidos nucleicos e peptidoglicana.

REAÇÕES CLASSE II

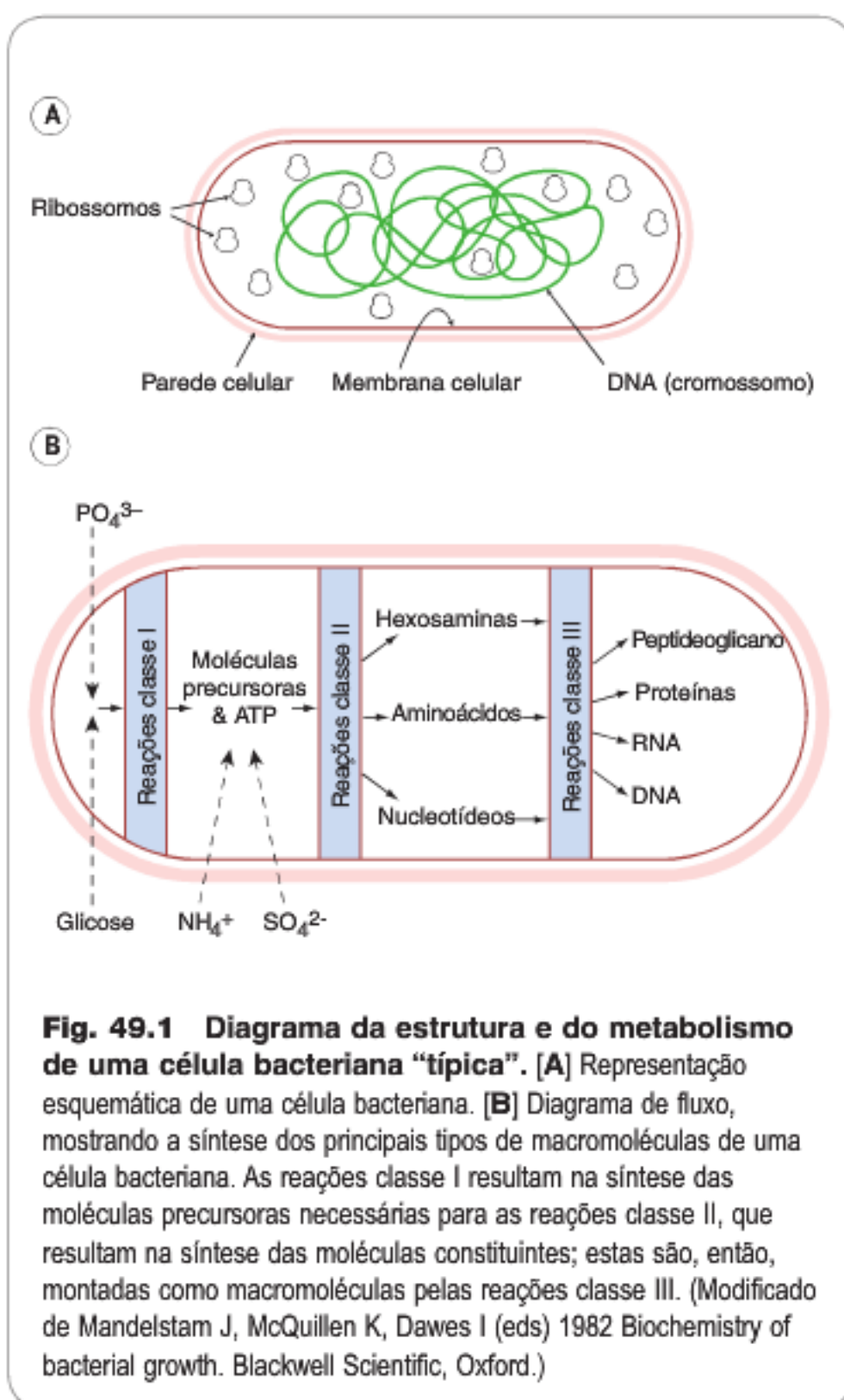
As reações classe II são alvos melhores porque existem algumas vias nas células do patógeno, porém não nas humanas. Por exemplo, as células humanas não têm a capacidade, possuída pelas bactérias, de sintetizar os chamados aminoácidos "essenciais", bem como certos fatores de crescimento (denominados *vitaminas* na fisiologia humana). Diferenças como essas representam alvos potenciais. Outra oportunidade ocorre quando a via é idêntica, tanto nas bactérias como nos humanos, porém apresenta sensibilidade diferente aos fármacos. Exemplo proeminente é a *via do ácido fólico*.

Folato

A biossíntese do folato é um exemplo de via metabólica encontrada nas bactérias, porém não em humanos. O folato é necessário para síntese de DNA, tanto nas bactérias quanto nos humanos (Caps. 25 e 50). Os humanos não conseguem sintetizar o folato e precisam obtê-lo da dieta, e mecanismos específicos de captura o transportam para as células. Em contraste, a maioria das espécies de bactérias, bem como as formas assexuadas do protozoário da malária, não apresentam os mecanismos necessários para o transporte e não podem usar o folato pré-formado, tendo que sintetizar o seu próprio *de novo*. Esse é um bom exemplo de diferença que se comprovou extremamente útil para a quimioterapia. As **sulfonamidas** contêm uma metade sulfanilamida — análogo estrutural do ácido *p*-aminobenzoico (PABA), que é essencial para a síntese de folato (Fig. 50.1). As sulfonamidas competem com o PABA pela enzima envolvida na síntese de folato e, assim, inibem o metabolismo da bactéria. Elas são, consequentemente, *bacteriostáticas*, e não *bactericidas*³ (i. e., elas impedem a divisão das células, porém não as destroem), e, portanto, são apenas realmente eficazes na presença de defesas adequadas do hospedeiro (Caps. 6 e 17).

A utilização de folato, na forma de *tetra-hidrofolato*, como cofator na síntese de timidilato é um bom exemplo de via onde enzimas humanas e bacterianas mostram sensibilidades diferentes às substâncias químicas (Tabela 49.1; Volpato & Pelletier, 2009). Embora a via seja virtualmente idêntica nos

³Um fármaco ser bactericida, em vez de bacteriostático, é determinado por critério estritamente técnico, porém, na prática, pode ser difícil diferenciar as duas ações durante o tratamento.



microrganismos e nos seres humanos, uma das enzimas-chave, a *di-hidrofolato redutase*, que reduz o di-hidrofolato a tetra-hidrofolato (Fig. 50.2), é muitas vezes mais sensível ao antagonista do folato **trimetoprima** nas bactérias que nos seres humanos. Em alguns protozoários da malária, essa enzima é algo menos sensível que a enzima bacteriana à trimetoprima, porém mais sensível à **pirimetamina** e ao **proguanil**, que são usados como agentes antimaláricos (Cap. 53). Os valores de IC_{50} (a concentração que causa 50% de inibição) relativos para as enzimas bacteriana, malárica, protozoária e mamífera estão na Tabela 49.1. A enzima humana, por comparação, é muito sensível ao efeito do análogo do folato **metotrexato** (Tabela 49.1), que é usado no tratamento da artrite reumatoide (Cap. 26) e na quimioterapia do câncer (Cap. 55). O metotrexato é inativo nas bactérias porque, sendo de estrutura muito similar ao folato, exige captura ativada pelas células. A trimetoprima e a pirimetamina entram nas células por difusão.

▼ O uso do bloqueio sequencial com combinação de dois fármacos que afetem a mesma via em pontos diferentes, por exemplo, as sulfonamidas e os antagonistas do folato, pode ser mais bem-sucedido que o uso isolado de cada um (p. ex., no tratamento da pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*), e concentrações menores são efetivas quando os dois são usados em conjunto. Assim, a pirimetamina e a sulfonamida (**sulfadoxina**) são usadas para tratar a malária *falciparum*. Uma formulação que contém tanto a sulfonamida quanto a trimetoprima é o **cotrimoxazol**; no passado, usada amplamente, essa combinação tornou-se progressivamente menos efetiva em razão do desenvolvimento da resistência à sulfonamida.

Tabela 49.1 Especificidade dos inibidores da di-hidrofolato redutase

Inibidor	IC_{50} ($\mu\text{mol/l}$) de di-hidrofolato redutase		
	Humana	Protozoária	Bacteriana
Trimetoprima	260	0,07	0,005
Pirimetamina	0,7	0,0005	2,5
Metotrexato	0,001	~0,1 ^a	Inativa

^aTestada no *Plasmodium berghei*, um tipo de malária de roedores.

Pirimidina e análogos da purina

Outro exemplo de fármaco que interfere na reação classe II é o análogo da pirimidina **fluoruracila**, que é usado na quimioterapia do câncer (Cap. 55). A fluoruracila é convertida em nucleotídeo falso que interfere na síntese de timidilato. Outros agentes quimioterápicos para o câncer que originam nucleotídeos falsos são os análogos da purina, **mercaptopurina** e **tioguanina**. A **flucitosina**, um fármaco antifúngico (Cap. 52), é desaminada para fluoruracila nas células fúngicas, porém em extensão muito menor nas células humanas, conferindo certo grau de seletividade.

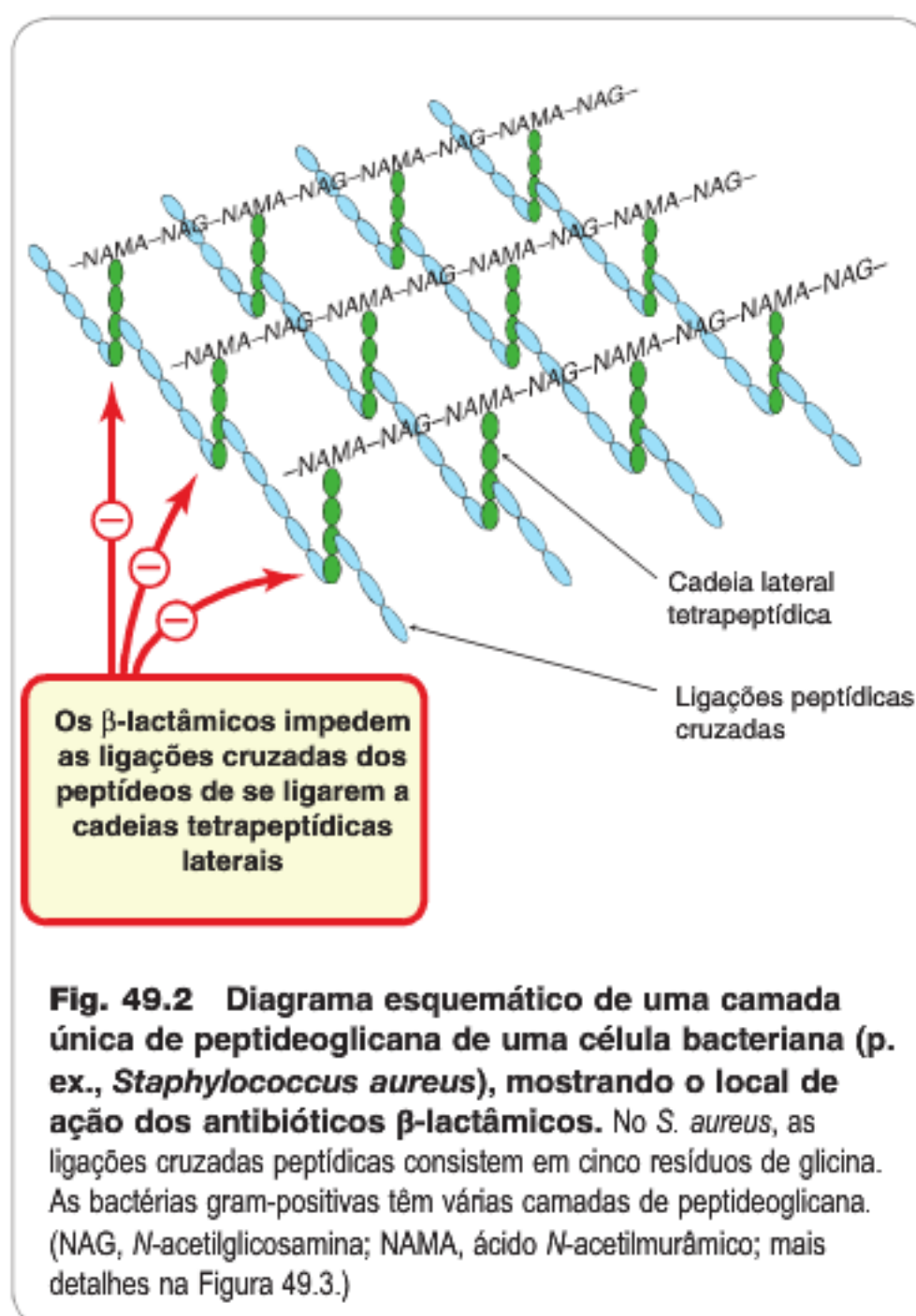
REAÇÕES CLASSE III

Como as células patogênicas não podem captar suas macromoléculas especiais do meio ambiente, as reações classe III são alvos particularmente bons para a toxicidade seletiva, e há diferenças especiais entre as células dos mamíferos e as parasitárias quanto a isso.

A síntese da peptidoglicana

A parede celular da bactéria contém peptidoglicana, substância que não ocorre nos eucarióticos. Ela é o equivalente a uma bolsa de molas não distensíveis envolvendo toda a bactéria. Nas bactérias gram-negativas, essa bolsa consiste em espessura única, porém, em bactérias gram-positivas, pode haver até 40 camadas de peptidoglicanas. Cada camada consiste em esqueletos múltiplos de aminoácidos — alternando resíduos de *N*-acetilglicosamina e de ácido *N*-acetilmurâmico (Fig. 49.2) — este último apresentando cadeias peptídicas laterais curtas com ligação cruzada para formar uma treliça polimérica, que é forte o suficiente para resistir à elevada pressão osmótica interna e pode constituir até 10%-15% do peso seco da célula. As ligações cruzadas diferem nas diferentes espécies. Nos estafilococos, elas consistem em cinco resíduos de glicina.

▼ Para construir essa camada muito grande e insolúvel de peptidoglicana no lado de fora da membrana celular, a célula bacteriana apresenta o problema de como transportar "blocos de construção" citoplasmáticos hidrofílicos através da estrutura da membrana celular hidrofóbica. Isso é conseguido ligando-os a um transportador lipídico muito grande, contendo 55 átomos de carbono, que os "reboca" através da membrana. O processo da síntese de peptidoglicanas está delineado na Figura 49.3. Primeiramente, o ácido *N*-acetilmurâmico, ligado ao difosfato de uridina (UDP) e a um pentapeptídeo, é transferido para o transportador lipídico C_{55} na membrana, com a liberação de monofosfato de uridina. Isso se segue por uma reação com a UDP-*N*-acetilglicosamina, resultando na formação de um complexo pentapeptídeo dissacarídeo ligado ao transportador. Esse complexo é o bloco de construção básico da peptidoglicana. No *Staphylococcus aureus*, os cinco resíduos de glicina são conectados à cadeia peptídica nesse estágio. O bloco de construção é agora transportado para o lado de fora da célula e adicionado à extremidade em crescimento da peptidoglicana, o "aceptor", com a liberação do lipídeo C_{55} , que tem ainda dois fosfatos conectados. O transportador lipídico perde, então, um grupo fosfato e tor-



na-se disponível para outro ciclo. A ligação cruzada entre as cadeias laterais peptídicas dos resíduos de açúcar na camada peptideoglicânica ocorre com a remoção hidrolítica da alanina terminal, fornecendo a energia necessária.

Essa síntese de peptideoglicana é uma etapa vulnerável e pode ser bloqueada em vários pontos por antibióticos (Fig. 49.3 e Cap. 50). A **cicloserina**, que é um análogo estrutural da D-alanina, impede a adição dos dois resíduos terminais de alanina à cadeia tripeptídica lateral inicial no ácido N-acetilmurâmico por inibição competitiva. A **vancomicina** inibe a liberação da unidade do bloco de construção do transportador, evitando assim sua adição à extremidade em crescimento da peptideoglicana. A **bacitracina** interfere na regeneração do transportador lipídico bloqueando sua desfosforilação. **Penicilinas, cefalosporinas** e outros β-lactâmicos inibem a transpeptidação final pela formação de ligações covalentes com as proteínas ligadoras da penicilina que apresentam atividades de transpeptidase e carboxipeptidase, evitando assim a formação das ligações cruzadas.

Síntese proteica

A síntese proteica ocorre nos ribossomos. Os ribossomos eucarióticos e procarióticos são diferentes, e isso fornece a base para a ação antimicrobiana seletiva de alguns antibióticos. O ribossomo bacteriano consiste em uma subunidade 50S e em uma subunidade 30S (Fig. 49.4), enquanto no ribossomo dos mamíferos as subunidades são 60S e 40S. Os outros elementos envolvidos na síntese peptídica são o RNA mensageiro (RNAm), que forma o molde para a síntese proteica, e o RNA transportador (RNAt), que transporta especificamente os aminoácidos individuais para o ribossomo. O ribossomo tem três pontos de ligação para o RNAt, denominados locais A, P e E.

Uma versão simplificada da síntese proteica na bactéria é mostrada na Figura 49.4. Para iniciar a transcrição, o RNAm,

transcrito do molde de DNA (ver adiante), é conectado à subunidade 30S do ribossomo. A unidade 50S liga-se, então, à subunidade 30S para formar uma subunidade 70S,⁴ que se move ao longo do RNAm, de tal forma que códons sucessivos do mensageiro passam ao longo do ribossomo da posição A para a posição P. Os antibióticos podem afetar a síntese proteica em qualquer um desses estágios (Fig. 49.4 e Cap. 50).

Síntese de ácido nucleico

Os ácidos nucleicos da célula são o DNA e o RNA. Há três tipos de RNA: RNAm, RNAt e o RNA ribossômico (RNAr). O último desses é uma parte integral do ribossomo e é necessário para sua montagem, bem como para facilitar a ligação do RNAm. O ribossomo montado também mostra atividade peptidiltransferase.

O DNA é o molde para a síntese tanto do DNA quanto do RNA. Ele existe na célula como uma dupla-hélice, com cada cadeia ou filamento sendo um polímero linear de nucleotídeos. Cada nucleotídeo consiste em uma base ligada a um açúcar (desoxirribose) e a um fosfato. Há duas bases purínicas, adenina (A) e guanina (G), e duas bases pirimidínicas, citosina (C) e timina (T). A cadeia ou filamento único de DNA compreende grupos alternantes de açúcares e fosfatos com as bases conectadas (Fig. 49.5). Ligações do tipo ponte de hidrogênio específicas entre G e C e entre A e T de cada cadeia ou filamento (i. e., pareamento complementar de bases) são a base para a estrutura em dupla-hélice do DNA. A hélice de DNA enovela-se ainda mais. No tubo de teste, o novelo tem 10 pares por volta. *In vivo*, o novelo é desdobrado cerca de uma volta em 20, formando um *superovelo negativo*.

O início da síntese de DNA exige primeiramente a atividade de uma proteína que provoca a separação das cadeias ou filamentos. O processo de replicação insere um superovelo positivo, que é relaxado pela *DNA-girase* (também chamada de *topoisomerase II*; Fig. 49.6). Durante a síntese de DNA, as unidades de nucleotídeos — cada uma consistindo em uma base ligada a um açúcar e a três grupos fosfatos — são adicionadas pelo pareamento das bases com os resíduos complementares no molde. A condensação ocorre por eliminação dos dois grupos fosfatos, catalisada pela *DNA-polimerase*.

O RNA existe apenas na forma de cadeia ou filamento único. A metade açúcar aqui é a ribose, e os ribonucleotídeos contêm as bases adenina, guanina, citosina e uracila (U).

É possível interferir na síntese de ácido nucleico de cinco maneiras diferentes:

- pela inibição da síntese de nucleotídeos
- alterando as propriedades de pareamento das bases no molde
- inibindo a DNA ou a RNA-polimerase
- inibindo a DNA-girase
- pelo efeito direto no próprio DNA.

Inibição da síntese de nucleotídeos

Isso pode ser conseguido por um efeito nas vias metabólicas que geram os precursores dos nucleotídeos. Os exemplos dos agentes que têm este tipo de efeito foram descritos nas reações classe II.

Alteração das propriedades pareadoras das bases do molde

Os agentes que se intercalam no DNA apresentam esse efeito. Os exemplos incluem as acridinas (**proflavina** e **acriflavina**), que são usadas topicamente como antissépticos. As acridinas dobram a distância entre os pares de bases adjacentes e causam mutação por desvio da moldura (Fig. 49.7), enquanto

⁴Você questiona se 30S + 50S = 70S? Sim, o resultado está correto, porque estamos falando de *unidades Svedberg*, que medem a *velocidade* de sedimentação e não a *massa*.

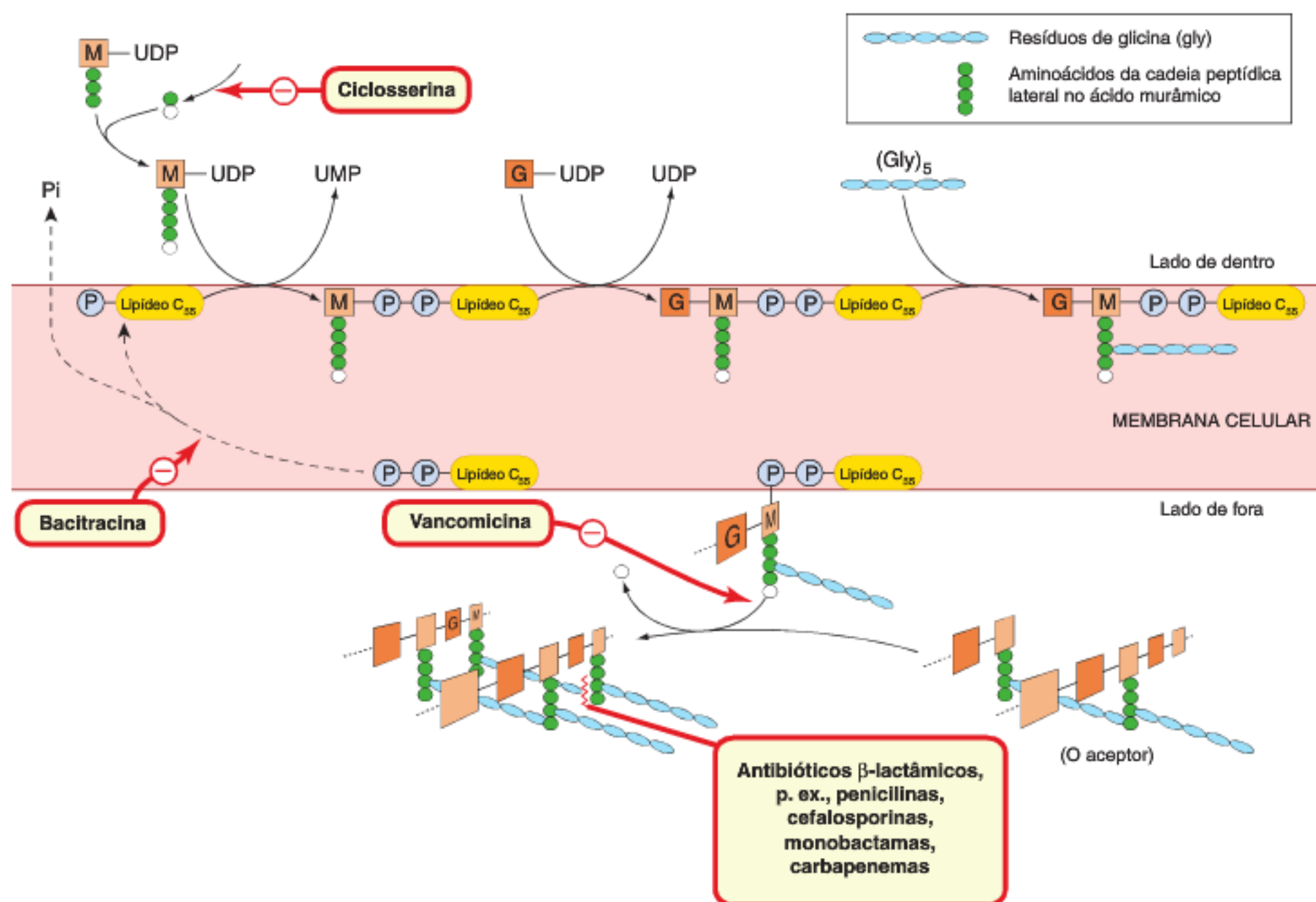


Fig. 49.3 Diagrama esquemático da biossíntese da peptidoglicana em uma célula bacteriana (p. ex., *Staphylococcus aureus*), com os locais de ação de vários antibióticos. O pentapeptídeo-dissacarídeo hidrofílico é transferido através da membrana celular lipídica conectado a um grande lipídeo (lipídeo C₅₅) por uma ponte de pirofosfato (–P–P–). Do lado de fora, ele é enzimaticamente conectada ao "aceptor" (a camada crescente de peptidoglicana). A reação final é uma transpeptidação, na qual a extremidade livre da cadeia (Gly) 5 é ligada a uma cadeia peptídica lateral de um M no aceptor e durante a qual o aminoácido terminal (alanina) é perdido. O lipídeo é regenerado pela perda de um grupo fosfato (Pi), antes de funcionar novamente como transportador. G, N-acetilglicosamina; M, ácido N-acetilmurâmico; UDP, difosfato de uridina; UMP, monofosfato de uridina.

alguns análogos das purinas e das pirimidinas provocam *erro de pareamento das bases*.

Inibição do DNA ou da RNA-polimerase

A **actinomicina** (actinomicina D) liga-se aos resíduos guanina no DNA e bloqueia o movimento da RNA-polimerase, evitando assim a transcrição e inibindo a síntese proteica. O fármaco é usado na quimioterapia para o câncer em humanos (Cap. 55) e também como ferramenta experimental, porém não é útil como agente antibacteriano. Os inibidores específicos da RNA-polimerase bacteriana que agem ligando-se a essa enzima nas células procarióticas, porém não nas eucarióticas, incluem a **rifamicina** e a **rifampicina**, que são particularmente úteis no tratamento da tuberculose (Cap. 50). O **aciclovir** (um análogo da guanina) é fosforilado nas células infectadas com o herpesvírus, sendo a fosforilação iniciada por uma quinase específica do vírus para formar o trifosfato de aciclovir, que tem ação inibitória na DNA-polimerase do herpesvírus (Cap. 51 e Fig. 49.8).

Os retrovírus RNA possuem uma *transcriptase reversa* (DNA-polimerase dependente de RNA viral) que copia o RNA viral no DNA que se integra no genoma da célula hospedeira como um provírus. Vários agentes (**zidovudina**, **didanosina**) são fosforilados pelas enzimas celulares a formas trifosfata-

das, que competem com os precursores da célula do hospedeiro, essenciais para a formação do DNA proviral pela transcriptase reversa viral.

A **citarabina** (citossina arabinosídeo) é usada na quimioterapia do câncer (Cap. 55). Seu derivado trifosfatado é um potente inibidor da DNA-polimerase. O **foscarnete** inibe a RNA-polimerase viral ligando-se ao local de ligação do pirofosfato.

Inibição da DNA-girase

A Figura 49.6 é um esquema simplificado que mostra a ação da DNA-girase. As **fluorquinolonas** (**cinoxacino**, **ciprofloxacino**, **ácido nalidíxico** e **norfloxacino**) agem inibindo a DNA-girase, e esses agentes quimioterápicos são usados particularmente nas infecções por microrganismos gram-negativos (Cap. 50). Esses fármacos são seletivos para a enzima bacteriana porque ela é estruturalmente diferente da enzima dos mamíferos. Alguns agentes anticâncer, por exemplo, a **doxorubicina**, agem na topoisomerase II dos mamíferos.

Efeitos diretos no próprio DNA

Os agentes alquilantes formam ligações covalentes com as bases no DNA e impedem a replicação. Os compostos com essa ação são usados apenas na quimioterapia do câncer e

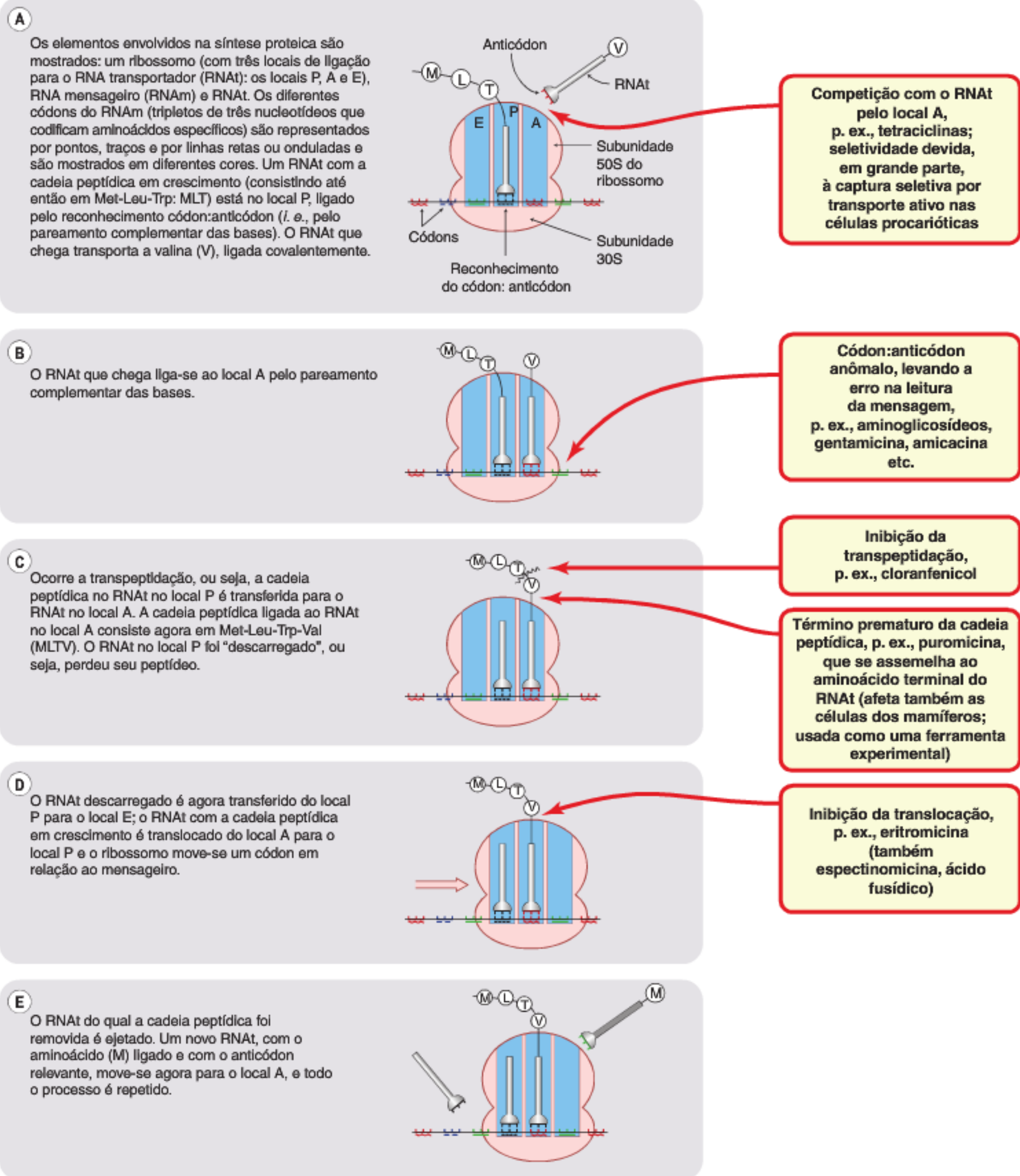


Fig. 49.4 Diagrama esquemático da síntese proteica bacteriana, indicando os pontos onde os antibióticos inibem o processo.

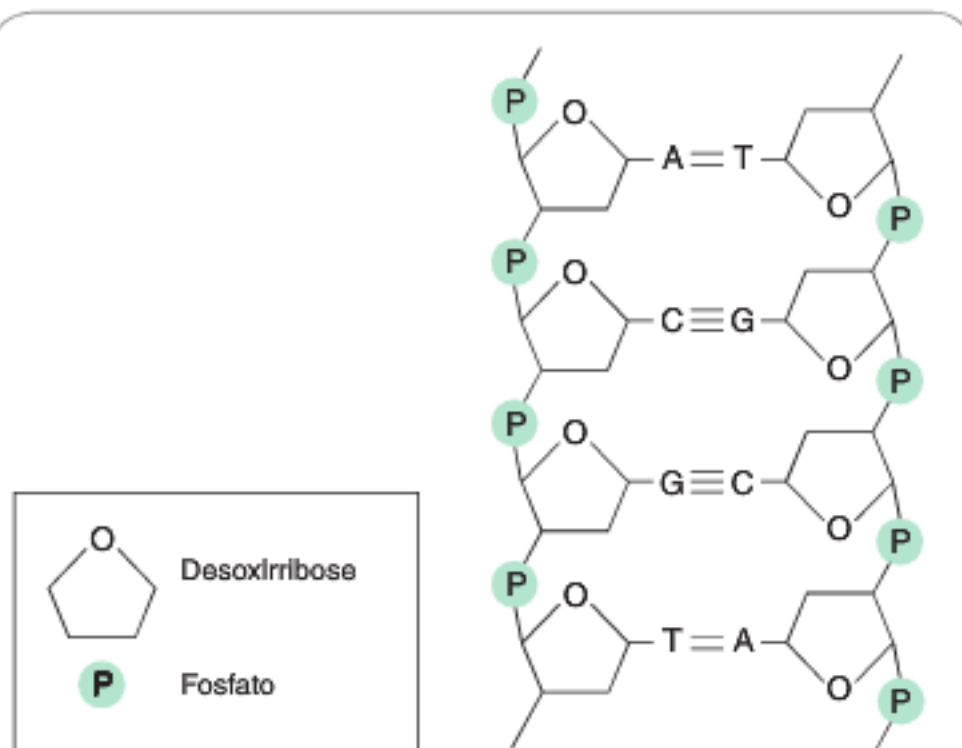


Fig. 49.5 Estrutura do DNA. Cada cadeia ou filamento de DNA consiste em um esqueleto de açúcar-fosfato com bases purínicas ou pirimidínicas conectadas. As purínicas são adenina (A) ou guanina (G) e as pirimidínicas são citosina (C) ou timina (T). O açúcar é a desoxirribose. A complementaridade entre as duas cadeias ou filamentos de DNA é mantida por pontes de hidrogênio (duas ou três) entre as diferentes bases.

incluem os derivados da mostarda nitrogenada e as nitrosureias (Cap. 55). A **mitomicina** também se liga covalentemente ao DNA. Nenhum agente antibacteriano trabalha por esses mecanismos. A **bleomicina**, um fármaco anticâncer, provoca fragmentação das cadeias ou filamentos de DNA em seguida à formação de radicais livres (Cap. 55).

AS ESTRUTURAS PRÓPRIAS DA CÉLULA COMO ALVOS POTENCIAIS

A MEMBRANA

A membrana plasmática das células bacterianas é similar à das células dos mamíferos, uma vez que consiste em uma dupla camada fosfolipídica na qual as proteínas estão embebidas, porém ela pode ser mais facilmente alterada em certas bactérias e fungos.

As **polimixinas** são antibióticos peptídeos catiônicos, contendo tanto grupos hidrofílicos quanto lipofílicos, que apresentam efeito seletivo nas membranas celulares bacterianas. Elas agem como detergentes, alterando os componentes fosfolipídicos da estrutura da membrana e, assim, destruindo a célula.

Ao contrário das células mamíferas e bacterianas, as membranas celulares fúngicas têm grandes quantidades de **ergosterol**. Isso facilita a ligação dos **antibióticos poliênicos** (p. ex., **nistatina** e **anfotericina**; Cap. 52), que agem como ionóforos e causam extravasamento de cátions.

Os **azóis**, como o **itraconazol**, destroem as células fúngicas inibindo a síntese de ergosterol, comprometendo a função das enzimas associadas à membrana. Os azóis também afetam as bactérias gram-positivas, estando sua seletividade associada à presença de níveis elevados de ácidos graxos livres na membrana dos microrganismos suscetíveis (Cap. 52).

ORGANELAS INTRACELULARES

Microtúbulos e/ou microfilamentos

Os **benzimidazóis** (p. ex., **albendazol**) exercem sua ação antihelmíntica ligando-se seletivamente à tubulina do parasita,

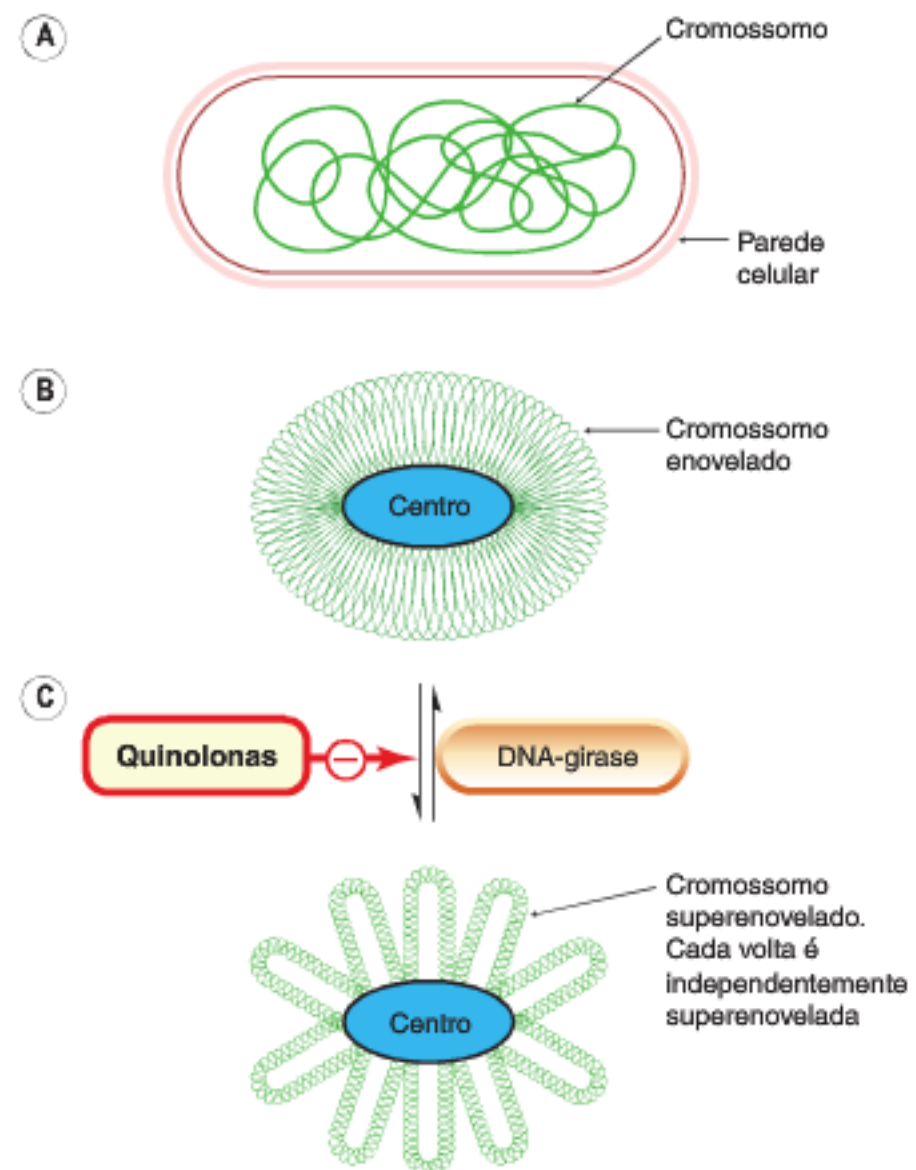


Fig. 49.6 Diagrama esquemático da ação da DNA-girase: o sítio de ação dos antibacterianos quinolônicos. [A] Diagrama convencional para mostrar uma célula bacteriana e seu cromossomo (p. ex., *Escherichia coli*).

Observe que o cromossomo da *E. coli* tem 1.300 mm de extensão e está contido em um envelope celular de 2 µm x 1 µm; isso é aproximadamente equivalente a um fio de 50 m de algodão dobrado em uma caixa de fósforos. [B] O cromossomo é enovelado em volta do centro de RNA, e, em seguida [C] superenovelado pela DNA-girase (topoisomerase II). A quinolona e os antibacterianos interferem na ação dessa enzima. (Modificado de Smith J T 1985 In: Greenwood D, O'Grady F (eds) Scientific basis of antimicrobial therapy. Cambridge University Press, Cambridge, p. 69.)

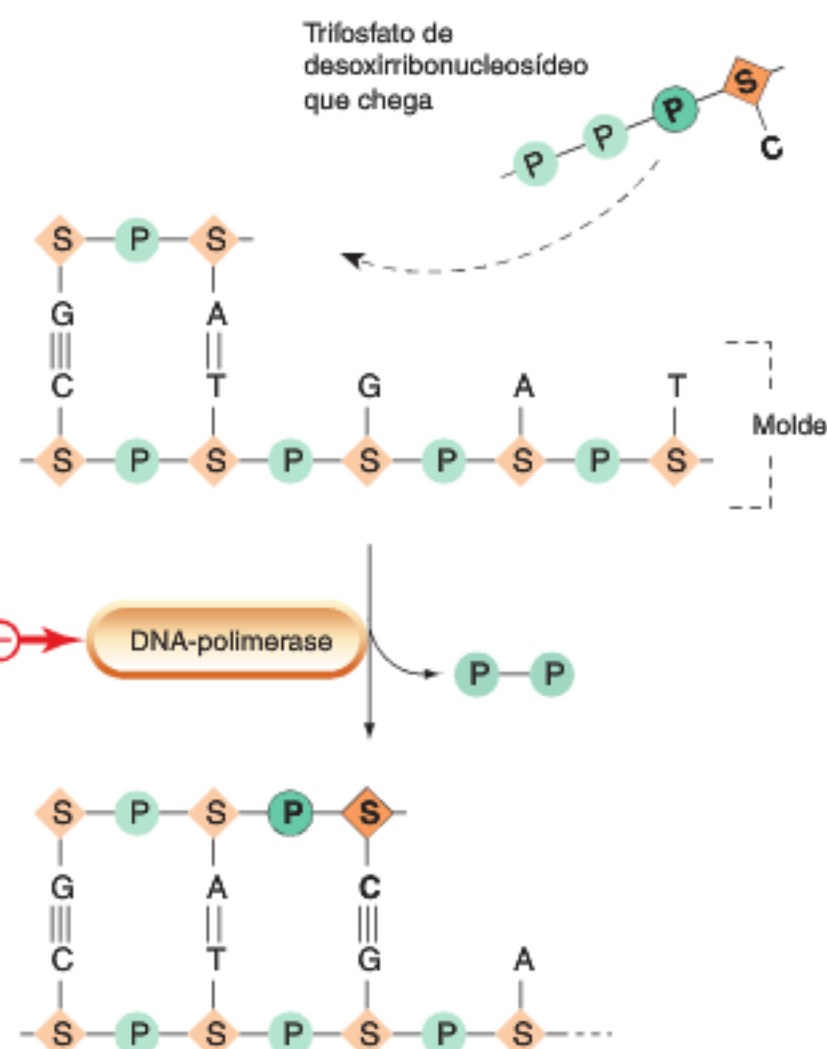
RNAm (normal)	UCU Ser	UUU Phe	CUU Leu	AUU Ile	GUU Val	UCU... Ser
RNAm (mutante)	UCU Ser	UUG Leu	UCU Ser	UAU Tyr	UGU Cys	UUC... Phe

Fig. 49.7 Exemplo do efeito no RNA e na síntese de proteína de uma mutação por desvio da moldura. Uma mutação por desvio da moldura é aquela que envolve a destruição de uma base ou a inserção de uma base extra. No exemplo citado, uma citosina extra foi inserida no molde de DNA, com o resultado de que, quando o RNAm é formado, ele tem uma guanina (G) adicional, como indicado em laranja. O efeito é alterar aquele códon e todos os que o sucedem (mostrados em azul), de forma que uma proteína completamente diferente é sintetizada, como indicado pelos diferentes aminoácidos (Leu em vez de Phe, Ser em vez de Leu etc.). A, adenina; C, citosina; U, uracila.

Fig. 49.8 Diagrama esquemático da replicação do DNA, mostrando alguns antibióticos que o inibem atuando na DNA-polimerase.

Os nucleotídeos são adicionados, um de cada vez, pelo pareamento das bases a um filamento exposto que serve de molde e, em seguida, são juntados covalentemente em uma reação catalisada pela DNA-polimerase. As unidades que fazem par com os resíduos complementares no molde consistem em uma base ligada a um açúcar e a grupos de três fosfatos. A condensação ocorre com a eliminação de dois fosfatos. Os elementos adicionados ao molde são mostrados em cores mais escuras e letras em negrito. A, adenina; C, citosina; G, guanina; P, fosfato; S, açúcar; T, timina.

A rifampicina e a rifamicina inibem a enzima bacteriana; o aciclovir inibe a enzima do herpesvírus; a citarabina inibe a enzima humana



Reações bioquímicas como alvos potenciais para a quimioterapia



- As reações classe I são alvos inadequados.
- As reações classe II são alvos melhores:
 - a *síntese de folato* nas bactérias é inibida pelas sulfonamidas;
 - a *utilização do folato* é inibida por antagonistas do folato, como, por exemplo, **trimetoprima** (bactérias), **pirimetamina** (parasita da malária), **metotrexato** células cancerosas.
 - os análogos da pirimidina (p. ex., **fluoruracila**) e os análogos da purina (p. ex., **mercaptopurina**) dão origem a *falsos nucleotídeos*, que são utilizados no tratamento do câncer.
- As reações classe III constituem alvos importantes:
 - a *síntese da peptidoglicana* nas bactérias pode ser seletivamente inibida por antibióticos β-lactâmicos (p. ex., a **penicilina**)
 - a síntese de proteínas nas bactérias pode ser seletivamente inibida por antibióticos que impedem a ligação do RNAt (p. ex., tetraciclina), que induzem a leitura incorreta do RNAm (p. ex., aminoglicosídeos), que inibem a transpeptidação (p. ex., **cloranfenicol**), ou que inibem a translocação do RNAt do local A para o local P (p. ex., **eritromicina**)
 - a *síntese de ácidos nucleicos* pode ser inibida ao alterar o pareamento de bases do modelo de DNA (p. ex., a **vidarabina**, um agente antiviral), ao inibir a DNA-polimerase (p. ex., **aciclovir** e **foscarnet**, ambos agentes antivirais) ou ao inibir a DNA-girase (p. ex., **ciprofloxacina**, agente antibacteriano).

evitando a formação de microtúbulos (Cap. 54). Os alcaloides da vinca, **vinblastina** e **vincristina**, são agentes anticâncer que comprometem o funcionamento dos microtúbulos durante a divisão celular (Cap. 55).

Vacúolos alimentares

A forma eritrocítica do plasmódio da malária alimenta-se da hemoglobina do hospedeiro, que é digerida pelas proteases nos vacúolos alimentares do parasita, sendo o produto final, heme, destoxificado por polimerização. A **cloroquina** exerce sua ação antimalárica inibindo a hemepolimerase do plasmódio (Cap. 53).

FIBRAS MUSCULARES

Alguns fármacos anti-helmínticos possuem ação seletiva nas células musculares helmínticas (Cap. 54). A **piperazina** age como agonista nos canais de cloro específicos do parasita ligados pelo GABA no músculo do nematódeo, hiperpolarizando a membrana da fibra muscular e paralisando o verme; as **avermectinas** aumentam a permeabilidade ao Cl^- no músculo dos helmintos — possivelmente por mecanismo semelhante. O **pirantel** (agora raramente usado) e o **levamisol** são agonistas nos receptores nicotínicos da acetilcolina no músculo dos nematódeos, causando contração seguida de paralisia (Cap. 54).

RESISTÊNCIA AOS FÁRMACOS ANTIBACTERIANOS

Desde os anos de 1940, o desenvolvimento de fármacos efetivos e seguros para lidar com as infecções bacterianas e outras revolucionou o tratamento médico, e a morbidade e a mortalidade associadas a essas doenças foram dramaticamente

Estruturas próprias da célula que são alvos para a quimioterapia



- A membrana plasmática é afetada por:
 - **anfotericina**, que age como um ionóforo nas células fúngicas
 - **azóis**, que inibem a síntese de ergosterol na membrana fúngica
- A função do microtúbulo é comprometida por:
 - **alcaloides da vinca** (fármacos anticâncer)
 - **benzimidazóis** (anti-helmínticos)
- As fibras musculares são alteradas por:
 - **avermectinas** (anti-helmínticos), que aumentam a permeabilidade ao Cl^-
 - **pirantel** (anti-helmíntico), que estimula os receptores nicotínicos dos nematódeos, causando eventualmente paralisia muscular.

reduzidas. Infelizmente, o desenvolvimento de fármacos antibacterianos efetivos foi acompanhado da emergência de microrganismos resistentes aos mesmos. Isso não é inesperado, porque o curto tempo de geração de muitas das espécies bacterianas oferece ampla oportunidade para a adaptação evolutiva. O fenômeno da resistência impõe sérias restrições às opções disponíveis para o tratamento clínico de muitas infecções bacterianas. A resistência aos agentes quimioterápicos pode também desenvolver-se nos protozoários, nos parasitas multicelulares (ver, p. ex., Martin & Robertson, 2000; St Georgiev, 2000) e nas populações de células malignas (discutidas no Cap. 55). Aqui, entretanto, restringiremos a discussão principalmente aos mecanismos de resistência nas bactérias.

A resistência ao antibiótico nas bactérias dissemina-se de três maneiras:

1. pela transferência das bactérias entre as pessoas
2. pela transferência dos genes da resistência entre as bactérias (usualmente nos plasmídeos)
3. pela transferência dos genes da resistência entre os elementos genéticos no interior da bactéria, nos transpósons.

A compreensão dos mecanismos envolvidos na resistência ao antibiótico é crucial para o uso clínico inteligente dos medicamentos existentes e no desenvolvimento de novos fármacos antibacterianos. Um dos conhecimentos adicionais dos estudos da resistência nas bactérias foi o desenvolvimento de técnicas baseadas nos plasmídeos para a clonagem de DNA, levando ao uso de bactérias para produzir proteínas recombinantes para uso terapêutico (Cap. 59).

DETERMINANTES GENÉTICOS DE RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS

DETERMINANTES CROMOSSÔMICOS: MUTAÇÕES

▼ A frequência de mutações espontâneas nas populações bacterianas para qualquer gene em particular é muito baixa, e a probabilidade é de que aproximadamente apenas uma célula em 10 milhões dará origem, na divisão, a uma célula-filha contendo uma mutação naquele gene. Entretanto, como é provável que existam muito mais células que isso na evolução de uma infecção, a probabilidade de uma mutação causar uma alteração desde sensibilidade ao fármaco até resistência ao fármaco pode ser bastante elevada em algumas espécies de bactérias e com alguns fármacos. Felizmente, a presença de uns poucos mutantes não é, em geral, suficiente para produzir resistência, porque, a despeito da vantagem seletiva que os mutantes resistentes possuem, a redução drástica pelo antibiótico na população usualmente pos-

sibilita a prevalência das defesas naturais do hospedeiro (Cap. 6). Entretanto, o resultado pode não ser tão favorável se a infecção primária for causada por uma cepa resistente ao fármaco. A resistência resultante de mutação cromossômica é importante em alguns casos, notadamente em infecções pelo *S. aureus* resistente à **metecilina** (MRSA; ver adiante) e na tuberculose, porém, ao lado desses exemplos, esse tipo de resistência é de limitada relevância clínica, possivelmente porque os mutantes apresentam, com frequência, patogenicidade diminuída.

AMPLIFICAÇÃO GÊNICA

▼ Recentemente, descobriu-se que a *duplicação* e a *replicação* gênicas são importantes mecanismos de resistência em alguns microrganismos (Sandegren & Andersson, 2009). De acordo com essa ideia, o tratamento com antibióticos pode induzir aumento do número de cópias de genes de resistência preexistentes, como enzimas que destroem os antibióticos e bombas de efluxo.

DETERMINANTES EXTRACROMOSSÔMICOS: PLASMÍDEOS

▼ Além do próprio cromossomo, muitas espécies de bactérias contêm elementos genéticos extracromossômicos, chamados *plasmídeos*, que existem livremente no citoplasma. Estes também são elementos genéticos que podem replicar-se independentemente. Estruturalmente, eles são alças fechadas de DNA que podem conter um único gene ou até tantos quanto 500, ou até mesmo mais. Apenas poucas cópias de plasmídeos podem existir na célula, porém, frequentemente, múltiplas cópias estão presentes, e pode também haver mais de um tipo de plasmídeo em cada célula bacteriana. Os plasmídeos que transportam genes para resistência aos antibióticos (*genes r*) são referidos como *plasmídeos R*. Muito da resistência aos fármacos encontrada na prática clínica é determinada por plasmídeos. Não se sabe como esses genes surgiram.

O processo todo pode ocorrer com velocidade assustadora. O *S. aureus*, por exemplo, é mestre antigo na arte da resistência aos antibióticos. Ao tornar-se totalmente resistente à penicilina através de mecanismos mediados por plasmídeos, esse microrganismo, dentro de apenas 1-2 anos, foi capaz de adaptar-se ao substituto da penicilina, a metecilina (de Lancastre *et al.*, 2007).

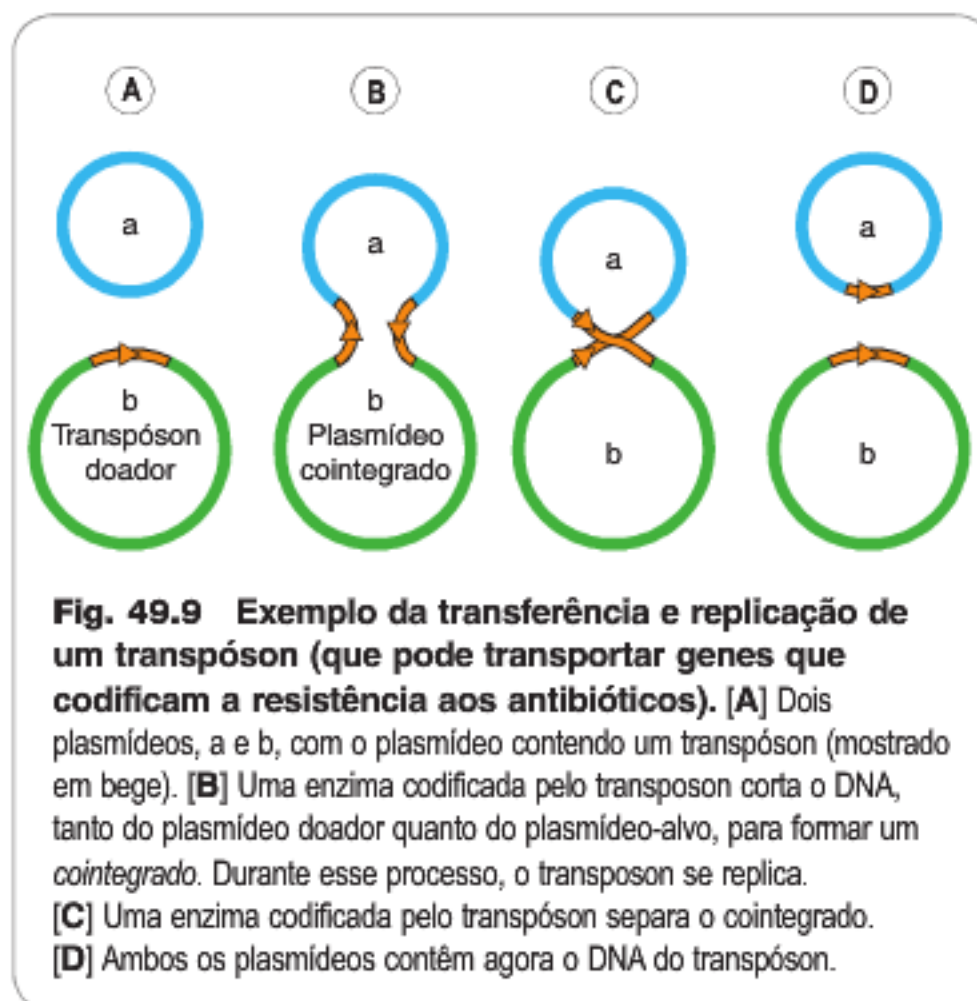
A TRANSFERÊNCIA DE GENES DE RESISTÊNCIA ENTRE ELEMENTOS GENÉTICOS NA BACTÉRIA

Transpósons

▼ Alguns segmentos de DNA são prontamente transferidos (transpostos) de um plasmídeo para o outro, e também do plasmídeo para o cromossomo, ou vice-versa. Isso decorre do fato de que a integração desses segmentos do DNA, que são chamados de *transpósons*, no DNA aceptor pode ocorrer independentemente do mecanismo normal de recombinação genética homóloga. Ao contrário dos plasmídeos, os transpósons não são capazes de se autorreplicarem, embora alguns possam replicar-se durante o processo de integração (Fig. 49.9), resultando em uma cópia, tanto na molécula do DNA doador, como na do aceptor. Os transpósons podem transportar um ou mais genes de resistência (ver adiante) e podem “pegar carona” em um plasmídeo para uma nova espécie de bactéria. Mesmo se o plasmídeo for incapaz de replicar-se no novo hospedeiro, o transpósão pode integrar-se ao novo cromossomo do hospedeiro ou em seus plasmídeos. Isso, provavelmente, responde pela distribuição generalizada de certos genes de resistência em diferentes plasmídeos R e entre bactérias não relacionadas.

Cassetes gênicos e integrons

▼ Os plasmídeos e os transpósons não completam o registro dos mecanismos que a seleção natural criou para confundir as esperanças dos microbiologistas/quimioterapeutas. A resistência — de fato, *resistência a multifármacos* — pode ser disseminada por um outro elemento móvel, o *cassete gênico*, que consiste em um gene de resistência conectado a um pequeno local de reconhecimento. Vários cassetes podem estar agrupados em um *arranjo multicassete*, que pode, por sua vez, integrar-se a uma unidade móvel maior de DNA denominada *integron*. O integron (que pode estar localizado em um transpósão) contém um gene para



uma enzima, *integrase* (*recombinase*), que insere o(s) cassete(s) nos locais únicos no integron. Esse sistema — transpósion/integron/cassete de multirresistência — permite a transferência particularmente rápida e eficiente de resistência a multifármacos entre elementos genéticos, tanto dentro das bactérias, como entre as bactérias.

A TRANSFERÊNCIA DOS GENES DE RESISTÊNCIA ENTRE AS BACTÉRIAS

▼ A transferência dos genes de resistência entre as bactérias da mesma espécie e, na verdade, de espécies diferentes, é de importância fundamental na disseminação da resistência aos antibióticos. O mecanismo mais importante nesse contexto é a *conjugação*. Os outros mecanismos de transferência de genes, *transdução* e *transformação*, são de pouca importância na disseminação dos genes de resistência.

Conjugação

▼ A conjugação envolve o contato célula-célula, durante o qual o DNA cromossômico ou extracromossômico é transferido de uma bactéria para outra, e é o principal mecanismo de disseminação da resistência. A capacidade de se conjugar está codificada nos *plasmídeos de conjugação*; estes são plasmídeos que contêm os genes de transferência, que, nas bactérias coliformes, codificam a produção pela bactéria hospedeira de túbulos superficiais proteínicos, denominados *pili sexuais*, que conectam as duas células. O plasmídeo de conjugação passa, então, de uma célula bacteriana para outra (geralmente, das mesmas espécies). Muitas bactérias gram-negativas e algumas bactérias gram-positivas podem conjugar-se. Alguns *plasmídeos promíscuos* podem cruzar a barreira das espécies, aceitando um hospedeiro tão prontamente como outro. Muitos plasmídeos R são de conjugação. Os plasmídeos que não são de conjugação, se eles coexistem em uma célula “doadora” com os plasmídeos de conjugação, podem pegar carona de uma bactéria para outra com os plasmídeos de conjugação. A transferência de resistência por conjugação é significativa nas populações de bactérias que são normalmente encontradas em grandes densidades, como no intestino.

Transdução

▼ A *transdução* é um processo pelo qual o DNA do plasmídeo é incorporado em um vírus bacteriano (ou *fago*) e transferido para outra bactéria da mesma espécie. Este é um meio relativamente ineficaz de transferência de material genético, porém é clinicamente importante na transmissão de genes de resistência entre cepas de estafilococos e estreptococos.

Resistência aos antibióticos



- A resistência nas populações bacterianas pode ser disseminada de pessoa a pessoa pelas bactérias, de bactéria para bactéria pelos plasmídeos e dos plasmídeos para plasmídeos (ou cromossomos) pelos transpósions.
- Os plasmídeos são elementos genéticos extracromossômicos que podem replicar-se independentemente e podem transportar genes que codificam a resistência aos antibióticos (genes *r*).
- O principal método de transferência dos genes *r* de uma bactéria para outra é por meio de plasmídeos de conjugação. A bactéria forma um tubo de conexão com outra bactéria, pelo qual o plasmídeo passa.
- Um método menos comum de transferência é pela transdução, ou seja, a transmissão por um vírus bacteriano (*fago*) de um plasmídeo portando um gene *r* para outra bactéria.
- Os transpósions são cadeias ou filamentos de DNA que podem ser transpostas de um plasmídeo para outro, de um plasmídeo para um cromossomo ou vice-versa. Um plasmídeo contendo um transpósion que leve um gene *r* pode codificar enzimas que fazem com que o plasmídeo se integre a outro. Em seguida à sua separação, esse transpósion replica-se de forma que ambos os plasmídeos contenham então o gene *r*.

Transformação

▼ Poucas espécies de bactérias podem, em condições naturais, sofrer *transformação*, captando DNA do meio ambiente e incorporando-o ao genoma por recombinação homóloga normal. A transformação provavelmente não tem importância clínica.

MECANISMOS BIOQUÍMICOS DE RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS

A PRODUÇÃO DE UMA ENZIMA QUE INATIVA O FÁRMACO

Inativação dos antibióticos β -lactâmicos

O exemplo mais importante de resistência é o causado pela inativação dos *antibióticos β -lactâmicos*. As enzimas envolvidas são as *β -lactamases*, que clivam o anel β -lactâmico das penicilinas e das *cefalosporinas* (Cap. 50). A resistência cruzada entre as duas classes de antibióticos não é completa, porque algumas β -lactamases têm preferência pelas penicilinas e outras pelas cefalosporinas.

▼ Os *estafilococos* são a principal espécie de bactérias produtoras de β -lactamase, e os genes que codificam a enzima estão em plasmídeos que podem ser transferidos por transdução. Nos estafilococos, a enzima é indutível (*i. e.*, sua síntese não é expressa na ausência do fármaco), e concentrações mínimas e subinibidoras dos antibióticos desreprimem o gene e resultam em aumento de 50 a 80 vezes na sua expressão. A enzima passa pelo envelope bacteriano e inativa as moléculas de antibiótico no meio circundante. O grave problema clínico representado pelos estafilococos resistentes secretores de β -lactamase foi enfrentado pelo desenvolvimento de penicilinas semissintéticas (como a meticilina) e de novos antibióticos β -lactâmicos (os *monobactâmicos* e *carbapenêmicos*) e de cefalosporinas (como o *cefamandol*), que são menos suscetíveis à inativação. O problema crescente dos MRSA é discutido adiante.

Os microrganismos gram-negativos também podem produzir β -lactamases, e este é um fator significativo em sua resistência aos antibióticos β -lactâmicos semissintéticos de amplo espectro. Nesses microrganismos, as enzimas podem ser codifica-

das ou por genes cromossômicos ou por genes dos plasmídeos. No primeiro caso, as enzimas podem ser indutíveis, porém no último elas são produzidas constitutivamente. Quando isso ocorre, a enzima não inativa o fármaco no meio circundante e sim mantém-se conectada à parede celular, impedindo o acesso do fármaco aos locais-alvo associados à membrana. Muitas dessas β -lactamases são codificadas pelos transpósons, alguns dos quais podem também transportar determinantes de resistência a vários outros antibióticos.

Inativação do cloranfenicol

O **cloranfenicol** é inativado pela *cloranfenicol acetiltransferase*, uma enzima produzida por cepas resistentes, tanto de microrganismos gram-positivos, quanto gram-negativos, sendo o gene da resistência transportado por plasmídeos. Nas bactérias gram-negativas, a enzima é produzida constitutivamente, resultando em níveis de resistência cinco vezes maiores que nas bactérias gram-positivas, nas quais a enzima é indutível.

Inativação dos aminoglicosídeos

Os **aminoglicosídeos** são inativados por fosforilação, adenição ou acetilação, e as enzimas necessárias são encontradas tanto nos microrganismos gram-negativos quanto nos gram-positivos. Os genes de resistência são transportados nos plasmídeos e vários são encontrados nos transpósons.

Muitos outros exemplos desse tipo são dados por Wright (2005).

ALTERAÇÃO DO LOCAL SENSÍVEL AO FÁRMACO OU DO SÍTIO DE LIGAÇÃO DO FÁRMACO

O sítio de ligação dos aminoglicosídeos na subunidade 30S do ribossomo pode ser alterado por mutação cromossômica. Uma alteração mediada por plasmídeo do local da ligação proteica na subunidade 50S também é a base da resistência à **eritromicina** e da diminuição da ligação das fluorquinolonas em razão de uma mutação pontual na DNA-girase A, que foi recentemente descrita. Uma RNA-polimerase DNA-dependente alterada, determinada por uma mutação cromossômica, foi relatada como a base da resistência à **rifampicina**.

Além de adquirir resistência aos β -lactâmicos suscetíveis à β -lactamase, algumas cepas de *S. aureus* tornaram-se até mesmo resistentes a alguns antibióticos que não são significativamente inativados pela β -lactamase (p. ex., metilicina), porque eles expressam uma proteína de ligação β -lactâmica adicional, codificada por um gene cromossômico mutado.

Veja Lambert (2005) para outros exemplos desse tipo de ação.

DIMINUIÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DO FÁRMACO NA BACTÉRIA

Um exemplo importante da diminuição da concentração do fármaco é a resistência às **tetraciclínas** mediada por plasmídeos, encontrada tanto nas bactérias gram-positivas quanto nas gram-negativas. Nesse caso, os genes para resistência no plasmídeo codificam proteínas indutíveis na membrana bacteriana, que promovem efluxo das tetraciclínas dependente de energia, e daí a resistência. Esse tipo de resistência é comum e diminuiu em muito o valor terapêutico das tetraciclínas na medicina humana e veterinária. A resistência do *S. aureus* à eritromicina e a outros macrolídeos e às fluorquinolonas é também concretizada pelo efluxo dependente de energia. Inibidores de tais bombas podem ser usados como auxiliares para os antibióticos (Van Bambeke *et al.*, 2006).

Há também evidências recentes da inibição da síntese da *porina* determinada por plasmídeos, que poderia afetar aqueles antibióticos hidrofílicos que entram na bactéria por esses canais cheios de água na membrana externa. A permeabilidade alterada, como resultado de mutações cromossômicas envolvendo os componentes polissacarídeos da membrana externa dos microrganismos gram-negativos, pode conferir

Mecanismos bioquímicos da resistência aos antibióticos



Os principais mecanismos são os seguintes.

- **Produção de enzimas que inativam o fármaco:** por exemplo, as β -lactamases, que inativam a **penicilina**; acetiltransferases, que inativam o **cloranfenicol**; de quinases e outras enzimas, que inativam os aminoglicosídeos.
- **Alteração nos sítios de ligação do fármaco:** isso ocorre com os aminoglicosídeos, **eritromicina**, penicilina.
- **Redução da captura do fármaco pela bactéria:** por exemplo, tetraciclínas.
- **Alteração das vias enzimáticas:** por exemplo, a di-hidrofolato redutase torna-se insensível à **trimetoprima**.

reforço à resistência à **ampicilina**. As mutações que envolvem os componentes do envelope foram relatadas como capazes de afetar o acúmulo de aminoglicosídeos, β -lactâmicos, cloranfenicol, antibióticos peptídicos e tetraciclina.

O DESENVOLVIMENTO DE VIA QUE ULTRAPASSA A REAÇÃO INIBIDA PELO ANTIBIÓTICO

A resistência à trimetoprima é o resultado da síntese dirigida por plasmídeo da *di-hidrofolato redutase*, com afinidade baixa ou zero, pela trimetoprima. Ela é transferida por transdução e pode ser disseminada pelos transpósons.

A resistência à sulfonamida em muitas bactérias é mediada por plasmídeos e resulta da produção de uma forma de *di-hidropteroato sintetase* com baixa afinidade pelas sulfonamidas, porém sem alteração na afinidade pelo PABA. Foram encontradas bactérias que causam infecções sérias transportando plasmídeos com genes de resistência tanto para as sulfonamidas quanto para a trimetoprima.

ESTADO ATUAL DA RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS NAS BACTÉRIAS

O desenvolvimento mais preocupante de resistência ocorreu nos estafilococos, uma das causas mais comuns de infecções hematogênicas hospitalares, com muitas cepas que agora são resistentes a quase todos os antibióticos atualmente disponíveis (de Lencastre *et al.*, 2007). Além da resistência a alguns β -lactâmicos através da produção de β -lactamase e de uma proteína de ligação β -lactâmica adicional, que também os torna resistentes à metilicina, o *S. aureus* também pode manifestar resistência a outros antibióticos, como se segue:

- à **estreptomicina** (por causa de alterações nos sítios-alvo determinadas cromossomicamente)
- aos aminoglicosídeos em geral (por causa das alterações nos sítios-alvo e pela inativação das enzimas determinadas pelos plasmídeos)
- ao **cloranfenicol** e aos macrolídeos (por causa de enzimas determinadas pelos plasmídeos)
- à **trimetoprima** (por causa da di-hidrofolato redutase resistente ao fármaco codificada pelo transpósion)
- às sulfonamidas (por causa do aumento da produção de PABA determinado cromossomicamente)
- à **rifampicina** (por causa dos aumentos no efluxo do fármaco determinados cromossomicamente e por plasmídeos)
- ao **ácido fusídico** (por causa da diminuição da afinidade ao sítio-alvo determinada cromossomicamente ou por

causa da diminuição da permeabilidade ao fármaco codificada por plasmídeos)

- às quinolonas, por exemplo, **ciprofloxacino** e **norfloxacino** (por causa da redução da captura determinada cromossomicamente).

As infecções por MRSA tornaram-se um problema importante, particularmente nos hospitais, onde elas podem disseminar-se rapidamente entre os pacientes idosos e/ou seriamente enfermos, e nos pacientes com queimaduras ou ferimentos. Até recentemente, o glicopeptídeo **vancomicina** era o antibiótico de último recurso contra os MRSA, porém, de modo preocupante, cepas de MRSA mostrando diminuição da suscetibilidade a esse fármaco foram isoladas de pacientes hospitalizados nos Estados Unidos e no Japão, em 1997⁵ e, mais recentemente, na comunidade britânica. As infecções por MRSA estão aumentando; Bax *et al.* (2000) relatam que a prevalência nos hospitais dos Estados Unidos aumentou de 11%-13%, em 1985/86, para 26% em 1998.

O fato de a resistência à vancomicina parecer ter-se desenvolvido espontaneamente poderia ter maiores implicações clínicas — e não apenas para as infecções MRSA *nosocomiais* (aquelas contraídas no hospital). Pensava-se que as bactérias resistentes aos antibióticos fossem perigosas apenas para os pacientes hospitalizados e seriamente enfermos, uma vez que a carga genética dos genes de resistência múltipla levaria à redução da virulência. Para nossa maior preocupação, no entanto, há agora evidências de que o espectro e a frequência da doença produzida pelos estafilococos suscetíveis à metilicina e resistentes à metilicina são semelhantes.

▼ Nos últimos anos, os *enterococos* desenvolveram rapidamente resistência a muitos agentes quimioterápicos e emergiram como o segundo patógeno nosocomial mais comum. Os *enterococos* não patogênicos são ubíquos no intestino, apresentam resistência intrínseca a muitos fármacos antibacterianos e podem prontamente tornar-se resistentes a outros agentes, captando plasmídeos e transpósons que transportam genes de resistência relevantes. Tal resistência é facilmente transferida para os *enterococos* patogênicos invasores.

Os *enterococos*, já multirresistentes, desenvolveram recentemente resistência à vancomicina. Isso é aparentemente conseguido pela substituição da D-Ala-D-Ala por D-Ala-D-lactato na cadeia peptídica conectada ao ácido N-acetilglicosamina-N-acetilmurâmico (G-M), durante as primeiras etapas da síntese de peptidoglicano (Fig. 49-3 e Cap. 50). Isso está se tornando fato importante nos pacientes hospitalizados, e nos Estados Unidos a resistência à vancomicina aumentou de 0,5% para 18% em menos de 1 década (Bax *et al.*, 2000). Preocupação particular é a possibilidade de transferência da resistência à vancomicina dos *enterococos* para os estafilococos, porque eles podem coexistir no mesmo paciente.

Muitos outros patógenos estão desenvolvendo ou desenvolveram resistência aos fármacos comumente usados. Esta lista inclui *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *N. gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae* e *H. ducreyi*, bem como as espécies *Mycobacterium*, *Campylobacter* e *Bacteroides*. Algumas cepas de *M. tuberculosis* são capazes de se evadir de todos os antibióticos clinicamente disponíveis, e

⁵Noble *et al.* (1992) transferiram a resistência à vancomicina dos *enterococos* para os estafilococos. Se isso ocorresse no meio clínico, seria desastroso. Alguns microbiologistas sugeriram que Noble e seu grupo fossem autoclavados.

Resistência múltiplos fármacos



Muitas bactérias patogênicas desenvolveram resistência aos antibióticos usados comumente. Os exemplos incluem:

- Algumas cepas de estafilococos e enterococos que são resistentes virtualmente a todos os antibióticos atuais, sendo a resistência transferida pelos transpósons e/ou plasmídeos; estes microrganismos podem causar infecções nosocomiais sérias e virtualmente intratáveis.
- Algumas cepas do *Mycobacterium tuberculosis*, tornaram-se resistentes à maioria dos agentes antituberculose.

a tuberculose, antes facilmente tratável, é relatada agora como causando mais mortes no mundo do que a malária e a AIDS juntas. Felizmente, alguns glicopeptídeos e outros antibióticos (p. ex., **teicoplanina**, **daptomicina** e **linezolida**, Cap. 50), que são utilizados para o tratamento causado por cepas de gram-positivos resistentes, mantiveram seu potencial. Ainda assim, existe perigo de surgimento de resistência, caso estes sejam mal utilizados.

Os que prescrevem e os consumidores têm também que carregar a responsabilidade da explosão do problema da resistência. O uso indiscriminado de antibióticos nos seres humanos e na medicina veterinária, e seu uso nos alimentos para os animais, indubitavelmente encorajaram o crescimento de cepas resistentes. Alguns departamentos governamentais e reguladores (p. ex., a União Europeia) desenvolveram medidas políticas e sociais para conter tais excessos, e estas foram, pelo menos parcialmente, bem-sucedidas.

O assunto acerca do declínio da eficácia dos antibióticos não tem a ver, entretanto, apenas com as contramedidas bacterianas. Houve declínio no interesse da indústria farmacêutica na pesquisa de novos antibióticos. Historicamente, a área foi uma das sustentações da indústria, porém a maioria dos fármacos disponíveis hoje é o resultado de alterações incrementais nas estruturas de número relativamente pequeno de estruturas moleculares, tais como o núcleo β -lactâmico. Por consenso, admite-se que os dias em que era possível descobrir fármacos novos e efetivos dessa maneira já passaram há muito tempo.

O orgulho também desempenhou seu papel. Em 1967, o Ministério da Saúde dos Estados Unidos anunciou efetivamente que as doenças infecciosas tinham sido vencidas e que os pesquisadores deveriam desviar sua atenção para as doenças crônicas. Como resultado, muitas companhias farmacêuticas reduziram seus esforços nessa área, e apenas nos últimos anos a atividade foi reassumida à medida que a pressão da necessidade de novos compostos foi reconhecida (Barrett & Barrett, 2003).

Entretanto, a natureza equipou os microrganismos com mecanismos adaptativos amigavelmente efetivos para superar nossas melhores estratégias terapêuticas, e assim, vários, sem esforço, mantiveram o passo com nossas tentativas de erradicá-los. Essa situação desafiadora foi revisada em profundidade por Shlaes (2003) e Barrett & Barrett (2003).

REFERÊNCIAS E LEITURA ADICIONAL

Leitura geral

Amyes, S.G.B., 2001. Magic bullets, lost horizons: the rise and fall of antibiotics. Taylor & Francis, London. (Um livro reflexivo. Foi escrito por um bacteriologista com ampla experiência em resistência a bactérias e genética; ele acredita que, a menos que o problema da resistência aos antibióticos seja solucionado nos próximos 5 anos, "vamos escorregar para dentro do abismo da infecção incontrolável")

Knodler, L.A., Celli, J., Finlay, B.B., 2001. Pathogenic trickery: deception of host cell processes. Mol. Cell. Biol. 2, 578-588. (Discute as estratégias das bactérias para subverter ou bloquear os processos normais das células do hospedeiro: imitação dos ligantes dos receptores das células do hospedeiro ou das vias de sinalização. Lista útil de exemplos)

- Martin, R.J., Robertson, A.P., 2000. Electrophysiological investigation of anthelmintic resistance. *Parasitology* 120 (Suppl.), S87-S94. (Usos da técnica de fixação de placas (clampe) no estudo dos canais iônicos do tecido de nematódeos resistentes e não resistentes)
- Recchia, G.D., Hall, R.M., 1995. Gene cassettes: a new class of mobile element. *Microbiology* 141, 3015-3027. (Abordagem detalhada desse mecanismo incomum)
- Shlaes, D.M., 2003. The abandonment of antibacterials: why and wherefore? *Curr. Opin. Pharmacol.* 3, 470-473. (Uma boa revisão que explica as razões subjacentes ao problema da resistência, aos obstáculos reguladores e a outros empecilhos que precisam ser superados antes que novos antibacterianos apareçam no comércio; tem um tom quase apocalíptico)
- Tan, Y.T., Tillett, D.J., McKay, I.A., 2000. Molecular strategies for overcoming antibiotic resistance in bacteria. *Mol. Med. Today* 6, 309-314. (Artigo sucinto que revê as estratégias para utilizar os avanços em biologia molecular no desenvolvimento de novos antibióticos que superam a resistência; há um glossário muito útil de termos relevantes)
- Volpato, J.P., Pelletier, J.N., 2009. Mutational 'hot-spots' in mammalian, bacterial and protozoal dihydrofolate reductases associated with antifolate resistance: sequence and structural comparison. *Drug. Resist. Updat.* 12, 28-41.
- Zasloff, M., 2002. Antimicrobial peptides of multicellular organisms. *Nature* 415, 389-395. (Um artigo que incita o leitor a refletir sobre os potentes peptídeos antimicrobianos de amplo espectro, produzidos por animais e plantas que os utilizam para se defender de uma grande variedade de micróbios; o autor sugere que a exploração dessas substâncias poderia trazer uma solução para o problema da resistência aos antibióticos)
- Resistência a fármacos**
- Barrett, C.T., Barrett, J.F., 2003. Antibacterials: are the new entries enough to deal with the emerging resistance problem? *Curr. Opin. Biotechnol.* 14, 621-626. (Um bom artigo geral com alguns exemplos irrefutáveis e um resumo dos novos candidatos a fármacos)
- Bax, R., Mullan, N., Verhoef, J., 2000. The millennium bugs—the need for and development of new antibacterials. *Int. J. Antimicrob. Agents* 16, 51-59. (Excelente revisão do problema da resistência e alguns dos novos agentes em desenvolvimento)
- Courvalin, P., Trieu-Cuot, P., 2001. Minimizing potential resistance: the molecular view. *Clin. Infect. Dis.* 33, S138-S146. (Revê a potencial contribuição da biologia molecular para impedir a disseminação de bactérias resistentes)
- de Lencastre, H., Oliveira, D., Tomasz, A., 2007. Antibiotic resistant *Staphylococcus aureus*: a paradigm of adaptive power. *Curr. Opin. Microbiol.* 10, 428-435. (Um pouco específico, mas vale a pena ser lido. Detalha a extraordinária capacidade que os microrganismos têm de sobreviver ao ataque de virtualmente todos os fármacos do nosso arsenal de antibióticos)
- Hawkey, P.M., 1998. The origins and molecular basis of antibiotic resistance. *Br. Med. J.* 3159, 657-659. (Visão geral sucinta da resistência; diagramas úteis e simples; este é um dos 12 artigos sobre resistência encontrados no mesmo número do periódico)
- Jones, M.E., Peters, E., Weersink, A.M. et al., 1997. Widespread occurrence of integrons causing multiple antibiotic resistance in bacteria. *Lancet* 349, 1742-1743.
- Lambert, P.A., 2005. Bacterial resistance to antibiotics: modified target sites. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 57, 1471-1485. (Excelente revisão sobre esse importante tópico. Numerosos exemplos retirados de estudos com muitas espécies bacterianas diferentes)
- Levy, S.B., 1998. The challenge of antibiotic resistance. *Sci. Am. March*, 32-39. (Revisão simples e clara, escrita por um especialista na área; diagramas excelentes)
- Michel, M., Gutman, L., 1997. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci: therapeutic realities and possibilities. *Lancet* 349, 1901-1906. (Um bom artigo de revisão; diagrama útil; sugere esquemas para o tratamento clínico de infecções causadas por microrganismos resistentes)
- Noble, W.C., Virani, Z., Cree, R.G., 1992. Co-transfer of vancomycin and other resistance genes from *Enterococcus faecalis* NCTC 12201 to *Staphylococcus aureus*. *FEMS Microbiol. Lett.* 72, 195-198.
- St Georgiev, V., 2000. Membrane transporters and antifungal drug resistance. *Curr. Drug Targets* 1, 184-261. (Discute vários aspectos da resistência a múltiplos fármacos de fungos causadores de doenças no contexto do desenvolvimento de fármacos dirigidos a alvos específicos)
- Sandegren, L., Andersson, D.I., 2009. Bacterial gene amplification: implications for the evolution of antibiotic resistance. *Nat. Rev. Microbiol.* 7, 578-588.
- Van Bambeke, F., Pages, J.M., Lee, V.J., 2006. Inhibitors of bacterial efflux pumps as adjuvants in antibiotic treatments and diagnostic tools for detection of resistance by efflux. *Recent. Pat. Antiinfect. Drug Discov.* 1, 157-175.
- van Belkum, A., 2000. Molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains: state of affairs and tomorrow's possibilities. *Microb. Drug Resist.* 6, 173-187.
- Walsh, C., 2000. Molecular mechanisms that confer antibacterial drug resistance. *Nature* 406, 775-781. (Excelente revisão que descreve os mecanismos de ação dos antibióticos e os recursos empregados pelas bactérias que levam à resistência; diagramas muito bons)
- Woodford, N., 2005. Biological counterstrike: antibiotic resistance mechanisms of Gram-positive cocci. *Clin. Microbiol. Infect.* 3, 2-21. (Uma obra de referência útil que classifica a resistência aos antibióticos como um dos principais problemas de saúde pública do século XXI e discute o tratamento farmacológico para cepas resistentes)
- Wright, G.D., 2005. Bacterial resistance to antibiotics: enzymatic degradation and modification. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 57, 1451-1470. (Essa revisão de fácil compreensão detalha as muitas vias que evoluíram nas bactérias para destruir os antibióticos. Um pouco complexo, porém fascinante)

Fármacos antibacterianos

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Neste capítulo, continuaremos a desenvolver as ideias que introduzimos nos capítulos anteriores. Uma discussão detalhada das bactérias de importância médica está além do escopo deste livro, e o leitor deve procurar textos mais específicos. Entretanto, informações sobre alguns patógenos de importância clínica são fornecidas pela Tabela 50.1, e uma visão geral das principais “famílias” de antibióticos, juntamente com seu mecanismo de ação, é apresentada na Tabela 50.2. As principais classes de fármacos antibacterianos são descritas, juntamente com seu mecanismo de ação, propriedades farmacocinéticas relevantes e efeitos adversos.

INTRODUÇÃO

Em 1928, Alexander Fleming, trabalhando no Hospital St. Mary, em Londres, observou que uma placa de cultura, na qual estavam sendo cultivados estafilococos, fora contaminada com um fungo do gênero *Penicillium*, e que o crescimento bacteriano na vizinhança do fungo fora inibido. Ele isolou o fungo em uma cultura pura e demonstrou que ele produzia uma substância antibacteriana, que ele chamou de **penicilina**. Essa substância foi posteriormente extraída e seus efeitos antibacterianos, analisados por Florey, Chain e seus colegas em Oxford, em 1940. Eles mostraram que ela possuía poderosas propriedades quimioterápicas em ratos infectados, e que não era tóxica, e por isso impulsionando para a “era do antibiótico”. Setenta anos mais tarde, o número de diferentes antibióticos multiplicou por 10 e a prática da medicina seria impensável sem eles.

Muitos microrganismos podem ser classificados como sendo *gram-positivos* ou *gram-negativos*, dependendo de se eles coram ou não com o corante de Gram.¹ Este não é um instrumento meramente taxonômico, uma vez que reflete várias diferenças fundamentais na (por exemplo) estrutura de suas paredes celulares, e isso, por sua vez, tem implicações para a ação dos antibióticos.

A parede celular dos microrganismos gram-positivos é uma estrutura relativamente simples, com espessura de 15-50 nm. Ela compreende cerca de 50% de peptidoglicanas (Cap. 49), 40%-45% de polímeros ácidos (o que resulta na superfície da célula ser polarizada e ter carga negativa) e 5%-10% de proteínas e polissacarídeos. A camada polimerizada fortemente polarizada influencia a penetração das moléculas ionizadas e favorece a penetração na célula de compostos carregados positivamente, como a **estreptomicina**.

A parede celular dos microrganismos gram-negativos é muito mais complexa. Da membrana plasmática para fora, ela consiste no seguinte:

- Espaço periplasmático contendo enzimas e outros componentes.

- Camada de peptidoglicanas com espessura de 2 nm, formando 5% da massa da parede celular, que está frequentemente ligada a moléculas de lipoproteínas que se projetam para fora.
- Membrana externa que consiste em dupla camada lipídica, similar em alguns aspectos à membrana plasmática, que contém moléculas proteicas e (na sua parte interna) lipoproteínas ligadas à peptidoglicana. Outras proteínas formam os canais transmembrana cheios de água, chamadas *porinas*, através dos quais os antibióticos hidrofílicos podem mover-se livremente.
- Polissacarídeos complexos formam componentes importantes da superfície externa. Estes diferem entre as cepas de bactérias e são os principais determinantes da sua antigenicidade. Eles são a fonte da *endotoxina*, que, *in vivo*, desencadeia vários aspectos da reação inflamatória pela ativação do complemento, causando febre etc. (Cap. 17).

A dificuldade em penetrar nessa camada externa complexa é, provavelmente, a razão pela qual alguns antibióticos são menos ativos sobre as bactérias gram-negativas que as gram-positivas. Essa é uma razão da extraordinária resistência aos antibióticos mostrada pela *Pseudomonas aeruginosa*, um patógeno que pode causar infecções com risco de morte nos pacientes neutropênicos e naqueles com queimaduras e ferimentos.

A parede celular lipopolissacarídea é também uma importante barreira à penetração. Os antibióticos afetados incluem a **benzilpenicilina** (penicilina G), a **metecilina**, os macrolídeos, a **rifampicina** (rifampina), o ácido fusídico, a **vancomicina**, a **bacitracina** e a **novobiocina**.

AGENTES ANTIMICROBIANOS QUE INTERFEREM NA SÍNTESE OU NA AÇÃO DO FOLATO

SULFONAMIDAS

Em descoberta marcante nos anos de 1930, Domagk demonstrou que era possível que um fármaco influenciasse a evolução de uma infecção bacteriana. O agente era o **prontosil**, um contraste que se comprovou ser um pró-fármaco inativo que é metabolizado *in vivo* para originar o produto ativo, a **sulfanilamida** (Fig. 50.1). Muitas sulfonamidas foram desenvolvidas desde então, mas sua importância tem diminuído em face do crescente aumento da resistência. Muitas sulfonamidas foram desenvolvidas, mas sua importância se reduziu em virtude da crescente resistência a elas. Os únicos fármacos ainda comumente usados são o **sulfametoxazol** (em combinação com a **trimetoprima**, como **cotrimoxazol**), a **sulfassalazina** (pobremente absorvida no trato gastrointestinal; utilizada para tratar colite ulcerativa e doença de Crohn (Caps. 26 e 29) e, ocasionalmente, a **sulfadiazina**.

Mecanismo de ação

A sulfanilamida é um análogo estrutural do ácido *p*-amino-benzoico (PABA; Fig. 50.1), que é um precursor essencial na síntese de ácido fólico necessário para a síntese do DNA e do RNA nas bactérias (Cap. 49). As sulfonamidas competem com o PABA pela enzima *di-hidropteroato sintetase*, e seu efeito pode ser superado aumentando-se a quantidade de PABA. Este é o porquê de alguns anestésicos locais que são

¹Denominado conforme o epônimo do médico dinamarquês que revelou essa técnica.

Tabela 50.1 Algumas bactérias significativamente patogênicas

Gênero	Morfologia	Espécie	Doença
Gram-negativas			
<i>Bordetella</i>	Coco	<i>B. pertussis</i>	Coqueluche
<i>Brucella</i>	Cocobacilo	<i>B. abortus</i>	Brucelose (em gado e em humanos)
<i>Campylobacter</i>	Bacilo espiralado	<i>C. jejuni</i>	Intoxicação alimentar
<i>Escherichia</i>	Bacilo	<i>E. coli</i>	Septicemia, infecções de feridas, ITUs
<i>Haemophilus</i>	Bacilo	<i>H. influenzae</i>	Infecção aguda no trato respiratório, meningite
<i>Helicobacter</i>	Bacilo móvel	<i>H. pylori</i>	Úlcera péptica, câncer gástrico
<i>Klebsiella</i>	Bacilo encapsulado	<i>K. pneumoniae</i>	Pneumonia, septicemia
<i>Legionella</i>	Bacilo flagelado	<i>L. pneumophila</i>	Doença do legionário
<i>Neisseria</i>	Diplococos	<i>N. gonorrhea</i>	Gonorreia
<i>Pseudomonas</i>	Bacilo flagelado	<i>P. aeruginosa</i>	Septicemia, infecções respiratórias, ITUs
<i>Rickettsiae</i>	Coco filamentoso	Muitas espécies	Infecções associadas a carrapatos e insetos
<i>Salmonella</i>	Bacilo móvel	<i>S. typhimurium</i>	Intoxicação alimentar
<i>Shigella</i>	Bacilo	<i>S. dysenteriae</i>	Disenteria bacilar
<i>Yersinia</i>	Bacilo	<i>Y. pestis</i>	Peste bubônica
<i>Vibrio</i>	Bacilo flagelado	<i>V. cholerae</i>	Cólera
Gram-positivas			
<i>Bacillus</i>	Bacilos em cadeia	<i>B. anthrax</i>	Antraz
<i>Clostridium</i>	Bacilo	<i>Cl. tetani</i>	Tétano
<i>Corynebacterium</i>	Bacilo	<i>C. diphtheriae</i>	Difteria
<i>Mycobacterium</i>	Bacilo	<i>M. tuberculosis</i> <i>M. leprae</i>	Tuberculose Lepra
<i>Staphylococcus</i>	Cocos em grupos (cachos de uva)	<i>Staphylococcus aureus</i>	Infecções de feridas, bolhas, septicemia
<i>Streptococcus</i>	Diplococos Cocos em cadeia	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i>	Pneumonia, meningite Febre escarlatina, febre reumática, celulite
Outras			
<i>Chlamydia</i>	Gram "não definido"	<i>C. trachomatis</i>	Doença ocular, infertilidade
<i>Treponema</i>	Bacilo espiralado flagelado	<i>T. pallidum</i>	Sífilis

ITU, infecção no trato urinário.

ésteres do PABA (como a **procaína**; Cap. 42) poderem antagonizar o efeito antibacteriano destes agentes.

▼ Apesar de não ser clinicamente relevante, a ação de uma sulfonamida é inibir o crescimento das bactérias, não destruí-las; equivale a dizer que ela é *bacteriostática*, em vez de *bactericida*. A ação é crucial na presença de pus ou de produtos da degeneração tecidual, porque estes contêm timidina e purinas, que as bactérias utilizam diretamente, contornando a necessidade de ácido fólico. A resistência aos fármacos, que é comum, é mediada por plasmídeo (Cap. 49) e resulta da síntese de uma enzima bacteriana insensível ao fármaco.

Aspectos farmacocinéticos

A maioria das sulfonamidas é administrada oralmente e, diferentemente da sulfadiazina, é bem absorvida e amplamente distribuída pelo corpo. Há risco de sensibilização ou reações alérgicas quando esses fármacos são usados topicamente.

Os fármacos passam para os exsudatos inflamatórios e cruzam tanto as barreiras placentárias quanto as hematoencefálicas. Eles são metabolizados principalmente no fígado, sendo o produto principal um derivado acetilado que não tem ação antibacteriana.

Tabela 50.2 Uma visão geral dos antibacterianos e seus mecanismos de ação

Família/classe	Exemplos	Principal microrganismo	Principal alvo celular
Sulfonamidas	Sulfadiazina, sulfametoxazol trimetoprima	<i>T. gondii</i> , <i>P. jirovecii</i>	Síntese ou ação do folato bacteriano
β-Lactâmicos			
Penicilinas	Benzilpenicilina, fenoximetilpenicilina	Para tudo, principalmente spp. gram-positivas; algumas spp. gram-negativas	Síntese da peptideoglicana da parede celular bacteriana
Resistente a penicilinas	Flucloxacilina, temocilina	Utilizadas para tratar infecções estafilocócicas	
Penicilinas de amplo espectro	Amoxicilina, ampicilina	Uma grande variedade de spp. gram-positivas e gram-negativas	
Penicilinas antipseudomonas	Piperacilina, ticarcilina	spp. gram-negativas selecionadas, especialmente a <i>P. aeruginosa</i>	
Mecilinans	Pivmecillinam	Principalmente spp. de gram-negativas	
Cefalosporinas	Cefalcor, cefadroxila, cefalexina, cefixima, cefotaxima, cefpodoxima, cefradina, ceftazidima, ceftriaxona, cefuroxima	Amplo espectro de ação sobre spp. gram-positivas e gram-negativas	Síntese proteica bacteriana (múltiplos mecanismos inibidos, incluindo a iniciação, transpeptidação e translocação; ver texto)
Carbapenéns e monobactâmicos	Ertapenem, impenem, meropenem	Principalmente spp. gram-positivas e gram-negativas	
	Aztreonam	Bacilos gram-negativos	
Glicopeptídeos	Vancomicina, teicoplanina (daptomicina)	spp. gram-positivas	
Polimixinas	Colistina, polimixina B	spp. gram-negativas	
Tetraciclínas	Tetraciclina, demeclociclina, doxiciclina, limeciclina, minociclina, oxitetraciclina (tigeciclina)	Muitas spp. gram-negativas e gram-positivas	Síntese proteica bacteriana (múltiplos mecanismos inibidos, incluindo a iniciação, transpeptidação e translocação; ver texto)
Aminoglicosídeos	Gentamicina, amikacina, neomicina, tobramicina	Muitas spp. gram-negativas e algumas gram-positivas	
Macrolídeos	Eritromicina, azitromicina, claritromicina, telitromicina	Semelhante à penicilina	
Oxazolidinonas	Linezolida	spp. gram-positivas	
Lincosamidas	Clindamicina	spp. gram-positivas	
Anfenicóis	Cloranfenicol	spp. gram-negativas e gram-positivas	
Streptograminas	Quinupristina, dalfopristina	spp. gram-positivas	
Antimicobacterianos	Capreomicina, cicloserina, etambutol, isoniazida, pirazinamida, rifabutina, rifampicina, dapsona, clofazimina	Mais utilizados para infecções micobacterianas	Diferentes mecanismos não relacionados (ver texto)
Quinolonas	Ciprofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina, ácido nalidíxico, norfloxacina, ofloxacina	spp. gram-negativas e gram-positivas	Síntese do DNA bacteriano
Vários	Ácido fusídico Nitrofurantoína Etenamina	spp. gram-positivas ITUs gram-negativas ITUs gram-negativas	Síntese proteica bacteriana Danos ao DNA bacteriano Pró-fármaco do formaldeído

Efeitos adversos

Efeitos adversos sérios, que necessitam da interrupção de tratamento, incluem hepatite, reações de hipersensibilidade (*rashes* — erupções da pele — incluindo a síndrome de Stevens-Johnson e necrólise tóxica epidérmica, febre, reações anafilactoides — Cap. 57), depressão da medula óssea e

falência renal aguda devida à nefrite intersticial ou cristalúria. O último efeito resulta da precipitação de metabólitos acetilados na urina (Cap. 28). Pode ocorrer cianose causada pela meta-hemoglobinemia, porém é muito menos preocupante do que parece. Efeitos adversos moderados incluem náusea e êmese, caquexia e depressão.

Usos clínicos das sulfonamidas

- Combinada com **trimetoprima** (cotrimoxazol) para *Pneumocystis carinii* (atualmente conhecido como *P. jirovecii*).
- Combinada com **pirimetamina** para a malária fármaco-resistente (Tabela 53.1) e a toxoplasmose.
- Na *doença inflamatória intestinal*: é usada a **sulfassalazina** (combinação sulfapiridina-aminossalicilato) (Cap. 26).
- Em *queimaduras infectadas* (**sulfadiazina argêntica**, aplicada topicamente).
- Em algumas infecções transmitidas sexualmente (p. ex., *tracoma*, *clamídia*, *cancroide*).
- Em *infecções respiratórias*: uso agora confinado a poucos problemas especiais (p. ex., infecção com *Nocardia*).
- Em *infecção aguda do trato urinário* (agora raramente usadas).

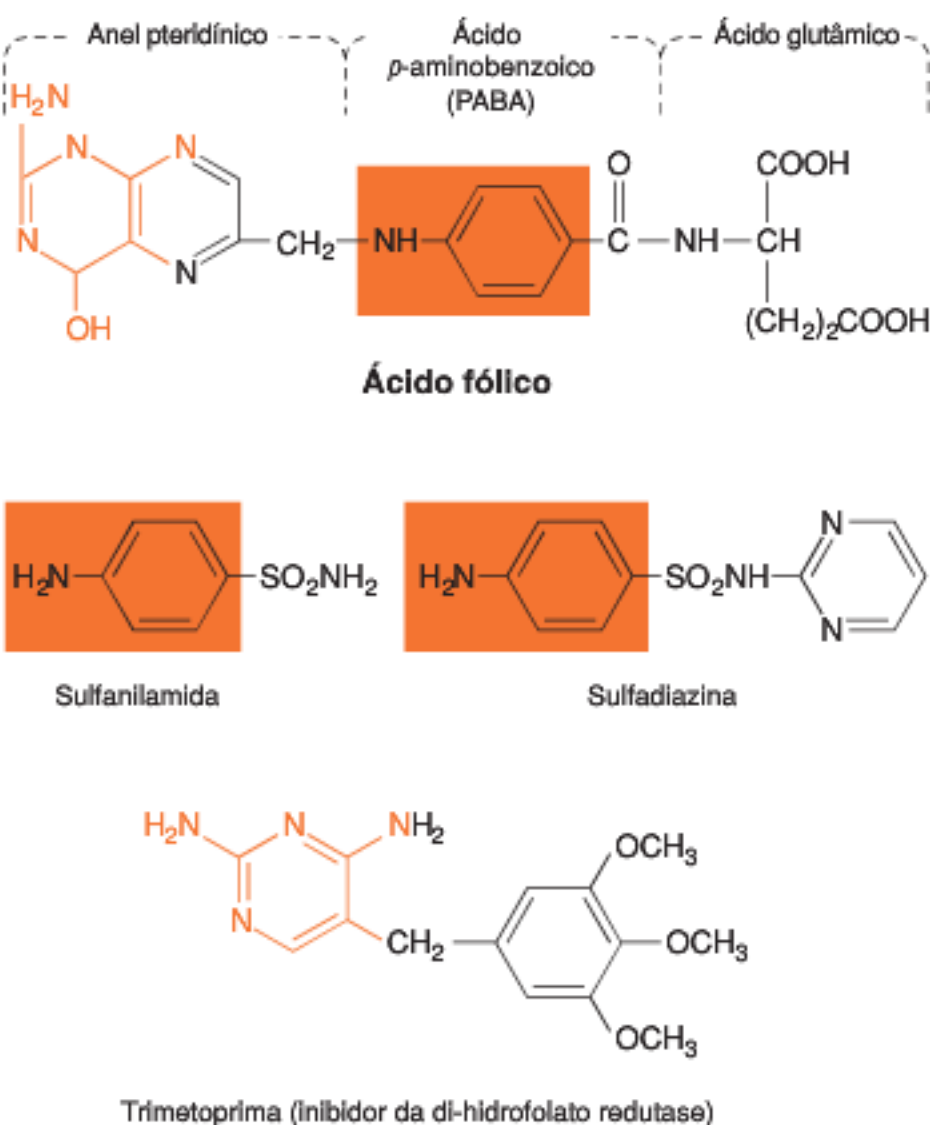


Fig. 50.1 Estruturas de duas sulfonamidas representativas e da trimetoprima. As estruturas ilustram a relação entre as sulfonamidas e a parte ácido *p*-aminobenzoico no ácido fólico (caixa laranja), bem como a possível relação entre os fármacos antifolato e a metade pteridina (laranja). O cotrimoxazol é uma mistura de sulfametoxazol e trimetoprima.

TRIMETOPRIMA

Mecanismo de ação

A trimetoprima está quimicamente relacionada com o fármaco antimalárico **pirimetamina** (Fig. 53.3), sendo ambas antagonistas do folato. Estruturalmente (Fig. 50.1), ela se assemelha à metade pteridínica do folato e a similaridade é próxima o suficiente para enganar a di-hidrofolato redutase

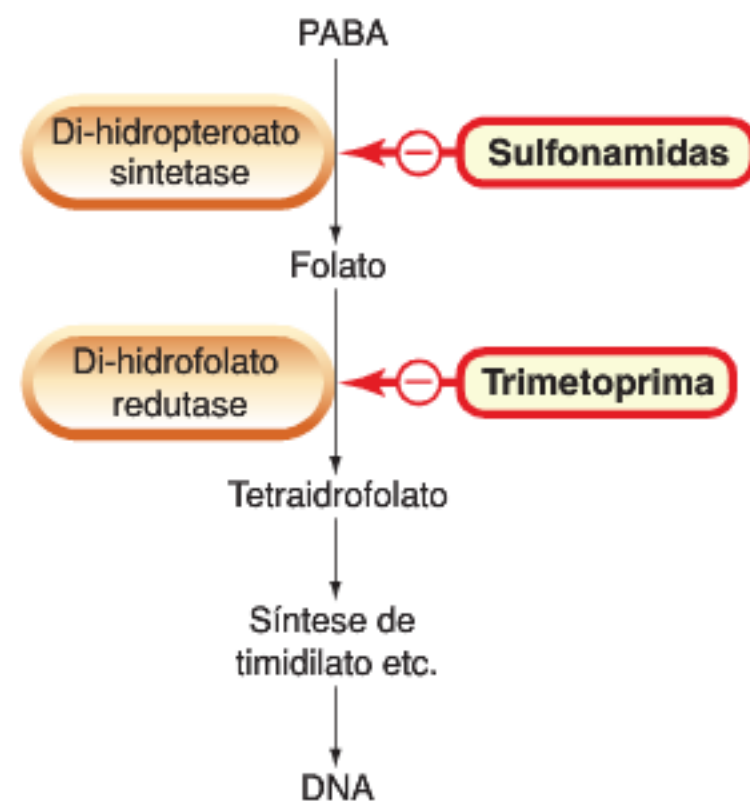


Fig. 50.2 A ação das sulfonamidas e da trimetoprima na síntese bacteriana de folato. Veja a Figura 25.2 para mais detalhes da síntese de tetra-hidrofolato, e a Tabela 49.1 para comparações entre os fármacos antifolato. PABA, ácido *p*-aminobenzoico.

bacteriana, que é muitas vezes mais sensível à trimetoprima que a enzima equivalente nos seres humanos.

A trimetoprima é ativa sobre a maioria dos patógenos bacterianos comuns, assim como em protozoários, e também é bacteriostática. Ela é, às vezes, usada em mistura com o sulfametoxazol, como cotrimoxazol (Fig. 50.1). Como as sulfonamidas inibem a mesma via metabólica bacteriana, porém acima do local de ação da di-hidrofolato redutase, elas podem potencializar a ação da trimetoprima (Fig. 50.2). No Reino Unido, seu uso está geralmente restrito ao tratamento da pneumonia pelo *Pneumocystis carinii* (atualmente conhecido como *P. jirovecii*) (infecção fúngica), toxoplasmose (infecção por protozoários), assim como nocardiose (infecção bacteriana).

Aspectos farmacocinéticos

A trimetoprima é bem absorvida por via oral e amplamente distribuída pelos tecidos e líquidos corporais. Ela alcança concentrações elevadas nos pulmões e nos rins, e concentrações razoavelmente elevadas no líquido cefalorraquidiano (LCR). Quando administrada com o sulfametoxazol, cerca da metade da dose de cada um é eliminada em 24 horas. Uma vez que a trimetoprima é uma base fraca, sua eliminação pelo rim aumenta com a diminuição do pH urinário.

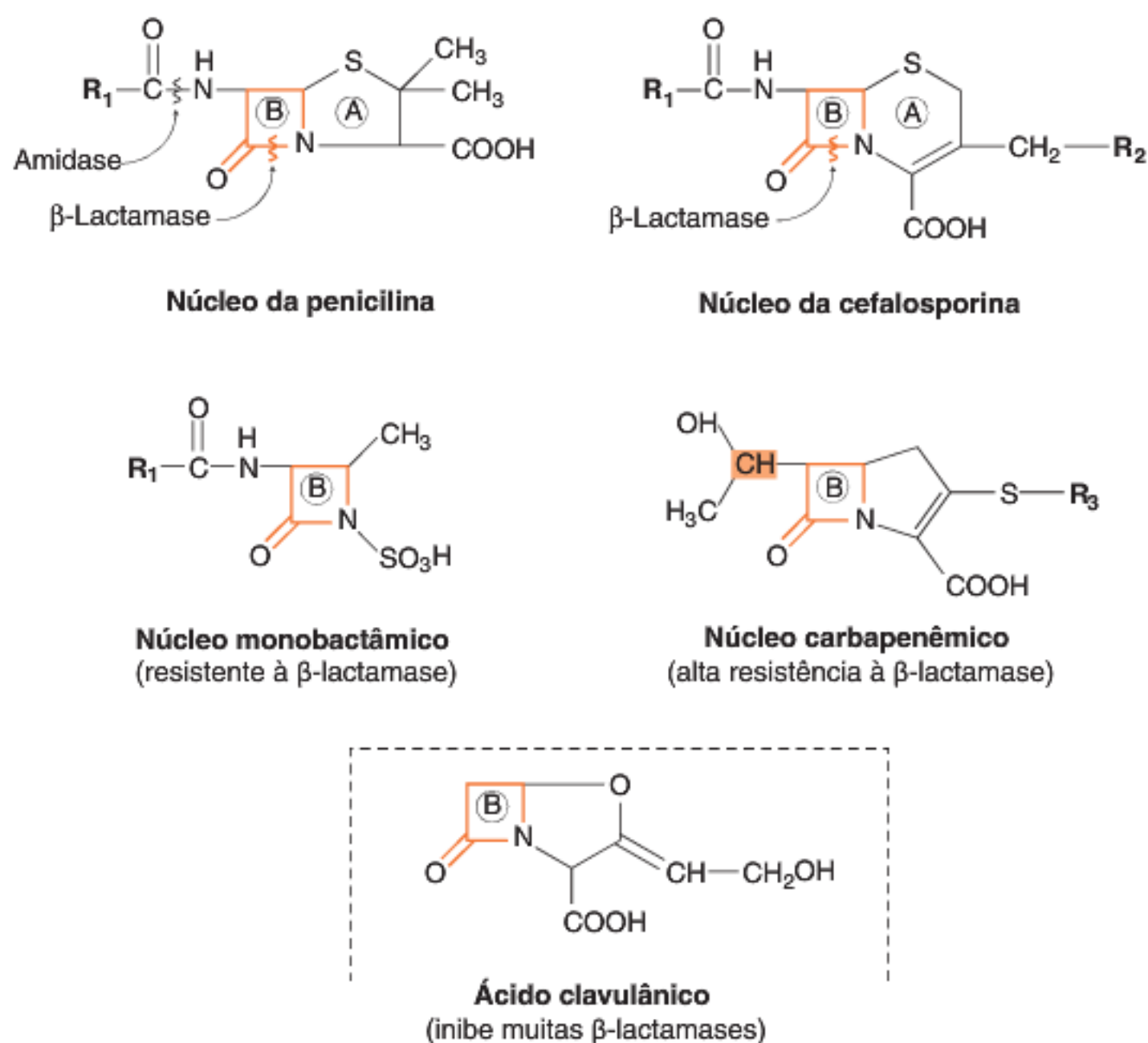
Efeitos adversos

A deficiência de folato, com a *anemia megaloblástica* resultante (Cap. 25) — um efeito tóxico relacionado com a ação farmacológica da trimetoprima — pode ser evitada pela administração de ácido fólico. Outros efeitos adversos incluem náusea, vômitos, alterações sanguíneas e *rashes* (erupções cutâneas).

ANTIBIÓTICOS β-LACTÂMICOS

PENICILINA

Os efeitos antibacterianos marcantes da penicilina nos seres humanos foram claramente demonstrados em 1941. Uma pequena quantidade de penicilina extraída laboriosamente de culturas brutas nos laboratórios da Dunn School of Pathology, em Oxford, foi administrada a um policial desesperadamente doente que apresentava septicemia, com múltiplos abscessos. Embora as sulfonamidas estivessem disponíveis,



Agentes antimicrobianos que interferem na síntese ou na ação do folato

- As sulfonamidas são bacteriostáticas; elas atuam interferindo na síntese de folato e, dessa forma, com a síntese de nucleotídeos. Os efeitos adversos incluem cristalúria e hipersensibilidades.
- A **trimetoprima** é bacteriostática. Ela atua antagonizando o folato.
- O **cotrimoxazol** é uma mistura de trimetoprima com **sulfametoxazol**, que altera a síntese bacteriana de nucleotídeos em duas fases da sua síntese.
- A pirimetamina e o proguanil são agentes antimaláricos (Cap. 53).

Usos clínicos da trimetoprima/cotrimoxazol

- Em infecções do trato urinário e respiratórias: **trimetoprima**, seu uso é preferido ocasionalmente.
- Em infecção pelo *Pneumocystis carinii* (atualmente conhecido como *P. jirovecii*), que causa pneumonia nos pacientes com AIDS: o **cotrimoxazol** é usado em doses elevadas.

elas não teriam efeito na presença de pus. Foram aplicadas injeções intravenosas de penicilina a cada 3 horas. Toda a urina do paciente foi coletada e, a cada dia, a maior parte da penicilina era extraída e reutilizada. Depois de 5 dias, a situação do paciente melhorou muito e houve uma óbvia resolução dos abscessos. Além do mais, não parecia haver efeitos tóxicos do fármaco.² Infelizmente, quando o supri-

mento de penicilina finalmente acabou, sua situação deteriorou gradualmente e ele morreu 1 mês depois.

Embora as penicilinas sejam antibióticos extremamente eficazes e sejam amplamente utilizadas, elas podem ser destruídas por *amidases* e *β-lactamases* bacterianas (*penicilinas*; Fig. 50.3). Isso forma a base de um dos principais tipos de resistência aos antibióticos. As penicilinas, que são geralmente combinadas com outros antibióticos, continuam sendo crucialmente importantes na quimioterapia antibacteriana, e são os fármacos de escolha para o tratamento de muitas infecções. Uma lista de seus usos é oferecida no quadro de aplicações clínicas.

Mecanismos de ação

Todos os antibióticos β-lactâmicos interferem na síntese da peptidoglicana da parede celular bacteriana (Cap. 49, Fig. 49.3). Depois de conectar-se às *proteínas ligadoras da penicilina* na bactéria (pode haver sete ou mais tipos nos diferentes microrganismos), eles inibem a enzima de transpeptidação que faz a ligação cruzada das cadeias peptídicas conectadas ao esqueleto da peptidoglicana.

²Embora essa seja a primeira evidência do dramático efeito antibacteriano da penicilina quando administrada sistemicamente em seres humanos, a penicilina tópica já havia sido usada, de fato, com sucesso em cinco pacientes com infecções oculares 10 anos antes por Paine, um graduado do St. Mary que obteve algum fungo da penicilina de Fleming.

O evento bactericida final é a inativação de um inibidor das enzimas autolíticas na parede celular, levando à lise da bactéria. Alguns microrganismos, referidos como “tolerantes”, apresentam enzimas autolíticas defeituosas e são inibidos, porém não lisados na presença do fármaco. A resistência à penicilina pode resultar de várias causas diferentes e é discutida em detalhes no Capítulo 49.

Tipos de penicilina e sua atividade antimicrobiana

As primeiras penicilinas foram a benzilpenicilina (**penicilina G**), que ocorre naturalmente, e suas congêneres, incluindo a **fenoximetilpenicilina (penicilina V)**. A benzilpenicilina é ativa sobre ampla gama de microrganismos e é o fármaco de primeira escolha para muitas infecções (ver quadro clínico). Suas principais restrições são a pouca absorção no trato gastrointestinal (o que significa que ela tem de ser administrada por injeção) e sua suscetibilidade às β -lactamases bacterianas.

Penicilinas semissintéticas, incorporando diferentes cadeias laterais ao núcleo da penicilina (em R₁, na Fig. 50.3), incluem penicilinas *resistentes à β -lactamase* (p. ex., **metecilina**,³ **flucloxacilina**, **temocilina**) e penicilinas *de largo espectro* (p. ex., **ampicilina**, **amoxicilina**). As penicilinas *com espectro estendido* (p. ex., **ticarcilina**, **piperacilina**), com atividade antipseudomônica, caminharam um pouco para superar o problema das infecções sérias causadas pela *P. aeruginosa*. A amoxicilina e a ticarcilina são, às vezes, combinadas com o inibidor da β -lactamase, o **ácido clavulânico** (p. ex., o **coamoxiclav**). O **pivmecilinam** é um pró-fármaco do **mecilinam**, que também possui amplo espectro de ação.

Aspectos farmacocinéticos

A absorção oral das penicilinas varia dependendo de sua estabilidade em ácido e de sua adsorção aos alimentos no intestino. As penicilinas podem também ser administradas por injeções intravenosas. As preparações para injeções intramusculares também estão disponíveis, incluindo preparações de liberação lenta como a penicilina benzatina (semelhante às preparações de insulina de longa atuação, Cap. 30). A penicilina benzatina pode ser útil no tratamento da sífilis, já que o *Treponema pallidum* é um microrganismo de divisão muito lenta. A administração intratecal (utilizada historicamente para o tratamento de meningite) não é mais utilizada, porque pode causar convulsões.⁴

As penicilinas estão amplamente distribuídas nos líquidos corporais, passando para as articulações; para as cavidades pleural e pericárdica; para a bile, saliva e leite; e atravessam a placenta. Não sendo lipossolúveis, elas não penetram nas células dos mamíferos e não cruzam a barreira hematoencefálica, a menos que as meninges estejam inflamadas, quando alcançam concentrações terapêuticas efetivas também no LCR.

A eliminação da maior parte das penicilinas ocorre rapidamente e, principalmente, por via renal, sendo 90% através de secreção tubular. A meia-vida plasmática relativamente curta é um problema potencial no uso clínico da benzilpenicilina, embora, uma vez que a penicilina atua evitando a síntese da parede celular nos microrganismos individualmente, a exposição intermitente, ao invés de contínua, ao fármaco possa ser uma vantagem.

³A metecilina foi a primeira penicilina resistente às β -lactamases; atualmente não é usada na clínica pois era particularmente associada à nefrite intersticial, porém é lembrada no acrônimo “MRSA” – *Staphylococcus aureus* resistente à metecilina – do inglês, *meticillin-resistant Staphylococcus aureus*.

⁴De fato, as penicilinas aplicadas topicamente no córtex são utilizadas para induzir convulsões em condições experimentais.

Usos clínicos das penicilinas

- As penicilinas são administradas por via oral, ou nas infecções mais graves, intravenosamente, e com frequência em combinação com outros antibióticos.
- Os usos são para os microrganismos sensíveis e podem (porém, às vezes, não podem: o teste da sensibilidade individual é frequentemente apropriado e depende das situações locais — veja adiante) incluir:
 - *meningite bacteriana* (p. ex., causada por *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*): **benzilpenicilina**, doses intravenosas elevadas
 - *infecções dos ossos e das articulações* (p. ex., com *Staphylococcus aureus*): **flucloxacilina**
 - *infecções da pele e dos tecidos moles* (p. ex., com *S. pyogenes* ou *S. aureus*): **benzilpenicilina**, **flucloxacilina**; mordidas de animais: **coamoxiclav**
 - *faringite* (pelo *S. pyogenes*): **fenoximetilpenicilina**
 - *otite média* (microrganismos como *S. pyogenes*, *Haemophilus influenzae*): **amoxicilina**
 - *bronquite* (infecções mistas comuns): **amoxicilina**
 - *pneumonia*: **amoxicilina**
 - *infecções do trato urinário* (p. ex., com *Escherichia coli*): **amoxicilina**
 - *gonorreia*: **amoxicilina** (associada à **probenecida**)
 - *sífilis*: **benzilpenicilina procaína**
 - *endocardite* (p. ex., com *S. viridans* ou *Enterococcus faecalis*): doses elevadas de **benzilpenicilina** intravenosa, às vezes, associadas a um aminoglicosídeo.
 - *infecções graves por Pseudomonas aeruginosa*: **ticarcilina**, **piperacilina**.
- Essa lista não está completa. O tratamento com as penicilinas é iniciado às vezes empiricamente, caso se acredite que o microrganismo causador seja suscetível à elas, enquanto se aguarda o resultado dos exames laboratoriais para identificar o microrganismo e determinar sua suscetibilidade antibiótica.

Efeitos adversos

As penicilinas são relativamente livres de efeitos tóxicos diretos (além do seu efeito pró-convulsivante quando administradas intratecalmente). Os principais efeitos adversos são as reações de hipersensibilidade causadas pelos produtos de degradação da penicilina, que se combinam à proteína do hospedeiro e se tornam antigênicos. As erupções cutâneas são comuns; um tipo retardado de doença do soro ocorre raramente. Muito mais sério é o choque anafilático agudo, que, embora raro, pode ser fatal. Quando administradas por via oral, as penicilinas, particularmente as de amplo espectro, alteram a flora bacteriana intestinal. Isso pode estar associado a alterações gastrointestinais e, em alguns casos, a superinfecção por outros microrganismos insensíveis à penicilina, levando a problemas como colite pseudomembranosa (causada pelo *C. difficile*; ver a seguir).

CEFALOSPORINAS E CEFAMICINAS

As cefalosporinas N e C, que estão quimicamente relacionadas com a penicilina, e a cefalosporina P, um antibiótico esteroide que se assemelha ao **ácido fusídico** (ver adiante), foram inicialmente isoladas do fungo *Cephalosporium*. As cefamicinas são antibióticos β -lactâmicos produzidos pelos microrganismos *Streptomyces*, e estão intimamente relaciona-

das com as cefalosporinas. Possuem o mesmo mecanismo de ação que as penicilinas (anteriormente citado).

As cefalosporinas de amplo espectro semissintéticas foram produzidas pela adição de diferentes cadeias laterais em R₁ e/ou R₂ no núcleo C da cefalosporina (Fig. 50.3). Esses agentes são hidrossolúveis e relativamente estáveis em ácido. Eles variam na suscetibilidade às β -lactamases. Existe agora grande número de cefalosporinas e cefamicinas disponíveis para uso clínico. Os membros originais do grupo, como a **cefradina**, a **cefalexina** e a **cefadroxila**, foram amplamente substituídos por fármacos de "segunda geração", como a **cefuroxima** e o **cefaclor**, ou de "terceira geração", como a **cefotaxima**, a **ceftazidima**, a **cefixima**, a **cefepodoxima** e a **ceftriaxona**.

A resistência a esse grupo de fármacos aumentou por causa de a β -lactamase ter sido codificada por plasmídeo ou cromossomicamente. Quase todas as bactérias gram-negativas apresentam um gene cromossômico que codifica uma β -lactamase que é mais ativa na hidrólise das cefalosporinas que das penicilinas, e em vários microrganismos uma mutação única pode resultar em produção constitutiva de alto nível dessa enzima. A resistência também ocorre quando houver diminuição da penetração do fármaco como resultado de alterações das proteínas da membrana externa, ou mutações das proteínas nos locais de ligação.

Aspectos farmacocinéticos

Algumas cefalosporinas podem ser administradas por via oral, porém a maioria é administrada parenteralmente, por via intramuscular (que pode ser dolorosa) ou intravenosa. Depois da absorção, elas se distribuem amplamente pelo corpo e algumas, como a cefotaxima, a cefuroxima e a ceftriaxona, cruzam a barreira hematoencefálica. A eliminação é, na maior parte, por via renal, amplamente por secreção tubular, porém 40% da ceftriaxona é eliminada na bile.

Efeitos adversos

Semelhantes às descritas com a penicilina, e pode haver alguma sensibilidade cruzada; cerca de 10% dos indivíduos sensíveis à penicilina apresentarão reações alérgicas às cefalosporinas. Foi relatada nefrotoxicidade (especialmente com cefradina), bem como intolerância ao álcool induzida pelo fármaco. Diarreia é comum e pode ser devida ao *C. difficile*.

OUTROS ANTIBIÓTICOS β -LACTÂMICOS

Os carbapenêns e os monobactâmicos (Fig. 50.3) foram desenvolvidos para enfrentar os microrganismos gram-negativos produtores de β -lactamase resistentes à penicilina.

CARBAPENÊNS

O **imipenem**, um exemplo de carbapenem, age da mesma maneira que outros β -lactâmicos (Fig. 50.3). Tem espectro muito amplo de atividade antimicrobiana, sendo ativo sobre muitos microrganismos gram-positivos e gram-negativos aeróbicos e anaeróbicos. Entretanto, muitos dos estafilococos "resistentes à meticilina" são menos suscetíveis, e cepas resistentes de *P. aeruginosa* surgiram durante o tratamento. O imipenem era originalmente resistente a todas as β -lactamases, porém alguns microrganismos possuem agora genes cromossômicos codificando β -lactamases que hidrolisam o imipenem. Ele é, às vezes, administrado em conjunto com a **cilastatina**, que inibe sua inativação pelas enzimas renais. O **meropenem** é similar, porém não é metabolizado pelo rim. O **ertapenem** possui amplo espectro de ações antibacterianas, porém está licenciado apenas para uma gama limitada de indicações. A maioria dos carbapenêns não é ativa por via oral e é utilizada somente em ocasiões especiais.

Os *efeitos adversos* são, geralmente, semelhantes aos vistos com os outros β -lactâmicos, sendo os mais frequentes náusea e êmese. Neurotoxicidade pode ocorrer com concentrações plasmáticas elevadas.

MONOBACTÂMICOS

O principal monobactâmico é o **aztreonam** (Fig. 50.3), que é resistente à maioria das β -lactamases. Ele é administrado por injeção e tem meia-vida plasmática de 2 horas. O aztreonam tem espectro de atividade não usual e é efetivo apenas sobre bacilos aeróbicos gram-negativos, como as pseudomonas, *Neisseria meningitidis* e *Haemophilus influenzae*. Ele não tem ação sobre microrganismos gram-positivos ou anaeróbios.

Os *efeitos adversos* são, em geral, semelhantes aos dos outros antibióticos β -lactâmicos, porém esse agente não apresenta necessariamente reação imunológica cruzada com a penicilina e seus subprodutos e, assim, não causa usualmente reações alérgicas nos indivíduos sensíveis à penicilina.

GLICOPEPTÍDEOS

A **vancomicina** é um antibiótico glicopeptídeo e a **teicoplanina** é semelhante, porém com atividade mais duradoura. A vancomicina atua inibindo a síntese da parede celular (Fig. 49.3). É eficaz principalmente sobre bactérias gram-positivas e vem sendo utilizada para os MRSA. A vancomicina não é absorvida no intestino, e somente é administrada na forma oral para tratamento de infecção gastrointestinal causada pelo *C. difficile*. Para utilização parenteral, é administrada intravenosamente e possui meia-vida plasmática de aproximadamente 8 horas.

A utilização clínica da vancomicina é limitada principalmente para o tratamento da *colite pseudomembranosa* (infecção clostrídica às vezes associada à terapia por antibióticos) e ao tratamento de algumas infecções estafilocócicas multirresistentes. Também é útil no tratamento de infecções estafilocócicas graves em pacientes alérgicos tanto a penicilinas quanto a cefalosporinas, e em algumas formas de endocardite.

Os *efeitos adversos* incluem febre, *rashes* (erupções cutâneas) e flebite no local da injeção. Podem ocorrer ototoxicidade e nefrotoxicidade, e são ocasionalmente observadas reações de hipersensibilidade.

A **daptomicina** é um novo lipopeptídeo antibacteriano com espectro de ação semelhante ao da vancomicina. Geralmente, é utilizada em combinação com outros fármacos para o tratamento de infecções causadas por MRSA.

Usos clínicos das cefalosporinas



- As cefalosporinas são usadas para tratar infecções causadas pelos microrganismos que lhes são sensíveis. Assim como com outros antibióticos, os padrões de sensibilidade variam geograficamente, e o tratamento com frequência é iniciado empiricamente. Muitos tipos de infecção podem ser tratados, incluindo:
 - *septicemia* (p. ex., **cefuroxima**, **cefotaxima**)
 - *pneumonia* causada por microrganismos suscetíveis
 - *meningite* (p. ex., **ceftriaxona**, **cefotaxima**)
 - *infecção do trato biliar*
 - *infecção do trato urinário* (especialmente na gravidez ou nos pacientes que não respondem aos outros fármacos)
 - *sinusite* (p. ex., **cefadroxila**).

Antibióticos β-lactâmicos



- Bactericidas por interferência na síntese da peptídeo-glicana.

Penicilinas

- A primeira escolha para muitas infecções.
- Benzilpenicilina:
 - administrada por via parenteral, meia-vida curta e é destruída pelas β-lactamases
 - espectro: cocos gram-positivos e gram-negativos e algumas bactérias gram-negativas
 - muitos estafilococos são agora resistentes.
- Penicilinas resistentes à β-lactamase (p. ex., flucloxacilina):
 - administradas por via oral
 - espectro: o mesmo da benzilpenicilina
 - muitos estafilococos são agora resistentes.
- Penicilinas de largo espectro (p. ex., amoxicilina):
 - administradas por via oral; elas são destruídas pelas β-lactamases
 - espectro: o mesmo da benzilpenicilina (embora menos potente); são também ativas em bactérias gram-negativas.
- Penicilinas de espectro estendido (p. ex., ticarcilina):
 - administradas por via oral; são suscetíveis às β-lactamases
 - espectro: o mesmo das penicilinas de largo espectro; elas também são ativas em *pseudomonas*.
- Efeitos adversos das penicilinas: principalmente hipersensibilidades
- A combinação de ácido clavulânico e amoxicilina ou ticarcilina é efetiva sobre muitos microrganismos produtores de β-lactamase.

Cefalosporinas e cefamicinas

- Segunda escolha para muitas infecções.
- Os fármacos orais (p. ex., cefaclor) são usados nas infecções urinárias.
- Fármacos parenterais (p. ex., cefuroxima, que é ativa sobre *S. aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Enterobacteriaceae*).
- Efeitos adversos: principalmente hipersensibilidades.

Carbapenêns

- Imipenem é um antibiótico de largo espectro.
- O imipenem é usado com a cilastina, que bloqueia sua degradação no rim.

Monobactâmicos

- O aztreonam é ativo apenas sobre bactérias aeróbicas gram-negativas e é resistente à maioria das β-lactamases.

AGENTES ANTIMICROBIANOS QUE COMPROMETEM A SÍNTESE PROTEICA BACTERIANA

TETRACICLINAS

As tetraciclina são antibióticos de largo espectro. Esse grupo inclui a **tetraciclina**, a **oxitetraciclina**, a **demeclociclina**, a **limeciclina**, a **doxiciclina** e a **minociclina**. A **tigeciclina** é estruturalmente relacionada com a família das tetraciclina e possui efeitos terapêuticos e adversos semelhantes.

Mecanismo de ação

Após a captura pelos microrganismos sensíveis por transporte ativo, as tetraciclina atuam inibindo a síntese proteica

Usos clínicos das tetraciclina



- A utilidade das tetraciclina diminuiu pela resistência generalizada ao fármaco, mas tem encenado algo como um retorno, por exemplo, para infecções respiratórias, já que a resistência diminuiu com a restrição de seu uso. A maioria dos membros do grupo é microbiologicamente similar; a **doxiciclina** é administrada uma vez por dia e pode ser usada nos pacientes com comprometimento renal. Os usos (às vezes em combinação com outros antibióticos) incluem:
 - *infecções por Rickettsia e Chlamydia, brucelose, antraz e doença de Lyme*
 - como segunda escolha é útil, por exemplo, nos pacientes com *alergias*, para várias infecções (Tabela 50.1), incluindo *Mycoplasma* e *Leptospira*
 - *infecções mistas do trato respiratório* (p. ex., exacerbações da *bronquite crônica, pneumonia adquirida na comunidade*)
 - *acne*
 - secreção inapropriada de hormônio antidiurético (p. ex., alguns *tumores pulmonares malignos*) causando hiponatremia: a **demeclociclina** inibe a ação desse hormônio por via totalmente distinta de seu efeito antibacteriano (Cap. 32)

(Cap. 49, Fig. 49.4). As tetraciclina são consideradas bacteriostáticas, e não bactericidas.

Espectro antibacteriano

O espectro de atividade antimicrobiana das tetraciclina é muito amplo e inclui bactérias gram-positivas e gram-negativas, *Mycoplasma*, *Rickettsia*, *Chlamydia* spp., espiroquetas e alguns protozoários (p. ex., ameba). A minociclina é também efetiva sobre a *N. meningitidis* e tem sido usada para erradicar esse microrganismo da nasofaringe dos portadores. Entretanto, a resistência generalizada a esses agentes diminuiu sua utilidade. A resistência é transmitida principalmente pelos plasmídeos e, como os genes que controlam a resistência às tetraciclina estão intimamente associados aos genes para resistência aos outros antibióticos, os microrganismos podem desenvolver resistência a muitos fármacos simultaneamente. O uso clínico das tetraciclina é apresentado no quadro clínico.

Aspectos farmacocinéticos

As tetraciclina são administradas geralmente por via oral, porém podem também ser administradas parenteralmente. A minociclina e a doxiciclina são virtualmente completamente absorvidas. A absorção da maioria das outras tetraciclina é irregular e incompleta, porém é melhorada na ausência de alimentos. Como as tetraciclina são quelantes dos íons metálicos (cálcio, magnésio, ferro, alumínio), formando complexos não absorvíveis, a absorção é reduzida na presença de leite, certos antiácidos e preparações com ferro.

Efeitos adversos

Os efeitos adversos mais comuns são as alterações gastrintestinais causadas, inicialmente, por irritação direta e, mais tardiamente, por modificação da flora intestinal. Pode ocorrer deficiência de vitaminas do complexo B, bem como superinfecção. Como elas quelam o Ca^{2+} , as tetraciclina são depositadas nos ossos e nos dentes em crescimento, causando manchas e, às vezes, hipoplasia dentária e deformidades ósseas. Elas, portanto, não devem ser administradas a crianças, mulheres grávidas ou mães em período de amamentação. Outro risco para as mulheres grávidas é a hepatotoxici-

Usos clínicos do cloranfenicol



- O cloranfenicol deve ser reservado para as infecções graves nas quais o benefício do fármaco supere sua toxicidade hematológica incomum, porém grave. Esses usos podem incluir:
 - infecções causadas por *Haemophilus influenzae* resistentes aos outros fármacos
 - meningite nos pacientes em que a penicilina não possa ser usada.
- É também seguro e efetivo na conjuntivite bacteriana (administrado topicamente).
- É efetivo na febre tifoide, porém a ciprofloxacina ou a amoxicilina e o cotrimoxazol são igualmente efetivos e menos tóxicos.

dade. A fototoxicidade (sensibilização à luz solar) também tem sido vista, particularmente com a demeclociclina. A minociclina pode produzir alterações vestibulares (tonturas e náuseas). Doses elevadas de tetraciclina podem diminuir a síntese proteica nas células hospedeiras, efeito antianabólico que pode resultar em lesão renal. O tratamento por longo prazo pode causar alterações na medula óssea.

ANFENICÓIS

O agente principal é o **cloranfenicol**, que foi originalmente isolado de culturas de *Streptomyces*. O fármaco inibe a síntese proteica bacteriana ao ligar-se à subunidade 50S do ribossomo bacteriano (Cap. 49, Fig. 49.4). O uso clínico do cloranfenicol é mostrado no quadro.

Espectro antibacteriano

O cloranfenicol tem amplo espectro de atividade antimicrobiana, incluindo microrganismos gram-negativos e gram-positivos, além de riquetsias. É bacteriostático para a maioria dos microrganismos, porém destrói o *H. influenzae*. A resistência causada pela produção de *cloranfenicol acetiltransferase* é mediada por plasmídeo.

Aspectos farmacocinéticos

Administrado oralmente, o cloranfenicol é rápida e completamente absorvido e alcança sua concentração máxima no plasma em 2 horas; ele também pode ser administrado parenteralmente. O fármaco é amplamente distribuído nos tecidos e líquidos corporais, incluindo o LCR. Sua meia-vida é de aproximadamente 2 horas. Cerca de 10% são eliminados inalterados na urina e o restante é inativado no fígado.

Efeitos adversos

O efeito adverso mais importante do cloranfenicol é depressão grave e idiossincrática da medula óssea, resultando em *pancitopenia* (diminuição em todos os elementos celulares sanguíneos) — efeito que, embora raro, pode ocorrer com doses muito baixas em alguns indivíduos. O cloranfenicol deve ser usado com muito cuidado nos recém-nascidos, com monitoramento da concentração plasmática, porque a inativação e a eliminação inadequadas do fármaco (Cap. 56) podem resultar na “síndrome do bebê cinzento” — vômitos, diarreia, flacidez, baixa temperatura e cor acinzentada —, com mortalidade de 40%. As reações de hipersensibilidade podem ocorrer, como também as alterações gastrointestinais secundárias à alteração da flora microbiana intestinal.

AMINOGLICOSÍDEOS

Os aminoglicosídeos são um grupo de antibióticos com estrutura química complexa, parecendo-se entre si na atividade antimicrobiana, nas características farmacocinéticas e na toxicidade. Os principais agentes são a **gentamicina**, a **estreptomicina**, a **amicacina**, a **tobramicina** e a **neomicina**.

Mecanismo de ação

Os aminoglicosídeos inibem a síntese de proteínas bacterianas, bloqueando a fase inicial do processo (Cap. 49). Sua penetração através da membrana celular da bactéria depende parcialmente do transporte ativo dependente de oxigênio por um sistema transportador de poliaminas, e eles apresentam ação mínima sobre microrganismos anaeróbicos. O cloranfenicol bloqueia esse sistema de transporte. O efeito dos aminoglicosídeos é bactericida e é reforçado por agentes que interferem na síntese da parede celular.

Resistência

A resistência aos aminoglicosídeos está se tornando um problema. Ela ocorre através de vários mecanismos diferentes, sendo o mais importante a inativação por enzimas microbianas, das quais nove ou mais são conhecidas. A amicacina foi desenvolvida, de propósito, como substrato inadequado para essas enzimas, porém alguns microrganismos adquiriram enzimas que inativam também esse agente. A resistência, como resultado da deficiência na penetração, pode ser amplamente superada pelo uso concomitante de penicilina e/ou vancomicina.

Espectro antibacteriano

Os aminoglicosídeos são efetivos sobre muitos microrganismos gram-negativos e sobre alguns microrganismos gram-positivos. Eles são mais amplamente utilizados sobre microrganismos entéricos gram-negativos e na sepse. Podem ser administrados em conjunto com uma penicilina nas infecções estreptocócicas e naquelas causadas pela *Listeria* spp. e pela *P. aeruginosa* (Tabela 50.1). A gentamicina é o aminoglicosídeo mais comumente usado, embora a tobramicina seja o membro preferido desse grupo para as infecções pela *P. aeruginosa*. A amicacina tem o espectro antimicrobiano mais amplo e pode ser efetiva nas infecções com microrganismos resistentes à gentamicina e à tobramicina.

Aspectos farmacocinéticos

Os aminoglicosídeos são polícatíons e, portanto, altamente polarizados. Eles não são absorvidos pelo trato gastrointestinal e são administrados usualmente por via intramuscular ou intravenosa. Eles cruzam a placenta, porém não cruzam a barreira hematoencefálica, embora concentrações elevadas possam ser obtidas nos líquidos articulares e pleurais. A meia-vida plasmática é de 2-3 horas. A eliminação é inteiramente por filtração glomerular nos rins, sendo 50%-60% da dose eliminada inalterada em 24 horas. Se a função renal estiver comprometida, o acúmulo ocorre rapidamente, com consequente aumento resultante nos efeitos tóxicos (como ototoxicidade e nefrotoxicidade; ver adiante), que estão relacionados com a dose.

Efeitos adversos

Efeitos tóxicos sérios, relacionados com a dose, que podem aumentar à medida que o tratamento progride, podem ocorrer com os aminoglicosídeos, sendo os principais riscos a ototoxicidade e a nefrotoxicidade.

A ototoxicidade envolve lesão progressiva e, eventualmente, destruição das células sensitivas da cóclea e do órgão vestibular na orelha. O resultado, geralmente irreversível, pode manifestar-se como vertigem, ataxia e perda de equilíbrio no caso da lesão vestibular, e alterações auditivas ou surdez, no caso de lesão coclear. Qualquer aminoglicosídeo pode produzir ambos os tipos de efeito, porém a estrepto-

micina e a gentamicina têm maior probabilidade de interferir na função vestibular, enquanto a neomicina e a ampicilina afetam preferencialmente a audição. A ototoxicidade é potencializada pelo uso concomitante de outros fármacos ototóxicos (p. ex., diuréticos de alça; Cap. 28) e a suscetibilidade é determinada geneticamente através do DNA mitocondrial (Cap. 11).

A nefrotoxicidade consiste na lesão dos túbulos renais, e a função é recuperada se o uso do fármaco for interrompido. É mais provável que ocorra nefrotoxicidade nos pacientes com doença renal preexistente ou nas situações nas quais o volume de urina está reduzido, e o uso concomitante de outros agentes nefrotóxicos (p. ex., cefalosporinas de primeira geração) aumenta esse risco. Como a eliminação desses fármacos é quase inteiramente renal, sua ação nefrotóxica pode comprometer sua própria eliminação, e pode desenvolver-se um círculo vicioso. As concentrações plasmáticas devem ser monitoradas regularmente e a dose, ajustada de modo adequado.

Reação tóxica rara, porém séria, é a paralisia causada por bloqueio neuromuscular. Isso ocorre, em geral, apenas se os agentes forem administrados simultaneamente com agentes bloqueadores neuromusculares. Ela resulta de inibição da captura de Ca^{2+} necessária para a liberação exocitótica da acetilcolina (Cap. 13).

MACROLÍDEOS

O termo *macrolídeo* relaciona-se com a estrutura — um anel de lactona com muitos membros, aos quais estão conectados um ou mais desoxiaçúcares. Os principais antibióticos macrolídeos são a **eritromicina**, a **claritromicina** e a **azitromicina**. A **espiramicina** e a **telitromicina** são de menor utilidade.

Mecanismo de ação

Os macrolídeos inibem a síntese proteica bacteriana por efeito na translocação (Fig. 49.4). Os fármacos ligam-se à mesma unidade 50S do ribossomo bacteriano que o cloranfenicol e a clindamicina, e quaisquer desses fármacos podem competir, se administrados conjuntamente.

Espectro antimicrobiano

O espectro antimicrobiano da eritromicina é muito similar ao da penicilina, e é uma alternativa segura e eficaz para os pacientes sensíveis à penicilina. A eritromicina é eficaz sobre bactérias e espiroquetas gram-positivos, porém não sobre a maioria dos microrganismos gram-negativos, sendo exceções a *N. gonorrhoeae* e, em menor extensão, *H. influenzae*. *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella* spp. e alguns microrganismos clamidiais são também suscetíveis (Tabela 50.1). A resistência pode ocorrer e resulta de alteração controlada por plasmídeo do local de ligação para a eritromicina no ribossomo bacteriano (Fig. 49.4).

A azitromicina é menos ativa sobre bactérias gram-positivas que a eritromicina, porém é consideravelmente mais eficaz sobre *H. influenzae* e pode ser mais ativa sobre *Legionella*. Ela tem excelente ação sobre o *Toxoplasma gondii*, destruindo os cistos. A claritromicina é muito ativa, e seu metabólito é duas vezes mais ativo sobre *H. influenzae* que a eritromicina. Ela também é eficaz sobre o *Mycobacterium avium-intercellulare* (que pode infectar indivíduos imunologicamente comprometidos e pacientes idosos com doença pulmonar crônica), e pode também ser útil na lepra e sobre o *Helicobacter pylori* (Cap. 29). Esses dois macrolídeos são também eficazes na doença de Lyme.

Aspectos farmacocinéticos

Os macrolídeos são administrados por via oral. A eritromicina também pode ser administrada parenteralmente, embora as injeções intravenosas possam ser seguidas de tromboflebite local. Todos os três difundem-se prontamente pela maioria dos tecidos, porém não cruzam a barreira

Agentes antimicrobianos que alteram a síntese proteica bacteriana



- **Tetraciclina** (p. ex., minociclina). Estas são antibióticos de largo espectro, bacteriostáticos e ativos por via oral. A resistência está aumentando. As alterações gastrointestinais são comuns. Elas quelam o cálcio e depositam-se no osso em crescimento. Estão contraindicadas nas crianças e nas mulheres grávidas.
- **Cloranfenicol**. Este é um antibiótico de largo espectro bacteriostático e ativo por via oral. Podem ocorrer graves efeitos tóxicos, incluindo depressão da medula óssea e a "síndrome do bebê cinzento". Ele deve ser reservado para as infecções com risco de morte.
- **Aminoglicosídeos** (p. ex., gentamicina). Estes são administrados por injeção. Eles são antibióticos de largo espectro, bactericidas (porém com baixa atividade sobre anaeróbios, estreptococos e pneumococos). A resistência está aumentando. Os principais efeitos adversos são a nefrotoxicidade e a ototoxicidade relacionadas com a dose. Os níveis séricos devem ser monitorados. (A estreptomicina é um aminoglicosídeo antituberculose.)
- **Macrolídeos** (p. ex., eritromicina). Podem ser administrados oral e parenteralmente. Eles são bactericidas/bacteriostáticos. O espectro antibacteriano é o mesmo da penicilina. A eritromicina pode causar icterícia. Os agentes mais novos são a claritromicina e a azitromicina.
- **Clindamicina**. Pode ser administrada oral e parenteralmente. Pode causar colite pseudomembranosa.
- **Quinupristina/dalfopristina**. Administradas em combinação por via intravenosa. Consideravelmente menos ativas quando administradas separadamente. Ativas sobre várias cepas de bactérias resistentes a fármacos.
- **Ácido fusídico**. Este é um antibiótico de pequeno espectro que atua inibindo a síntese proteica. Ele penetra no osso. Os efeitos adversos incluem alterações gastrointestinais.
- **Linezolida**. Administrada oralmente ou por via intravenosa. Ativa sobre várias cepas de bactérias resistentes a outros fármacos.

hematoencefálica e há pouca penetração no líquido sinovial. A meia-vida plasmática da eritromicina é de cerca de 90 minutos; a da claritromicina é três vezes maior, e a da azitromicina é oito a 16 vezes maior. Os macrolídeos entram e, na verdade, concentram-se nos fagócitos — as concentrações de azitromicina nos lisossomos dos fagócitos podem ser 40 vezes maiores que as sanguíneas — e eles podem reforçar a destruição fagocítica intracelular das bactérias.

A eritromicina é parcialmente inativada no fígado; a azitromicina é mais resistente à inativação, e a claritromicina é convertida em um metabólito ativo. Sua inibição do sistema citocromo P450 pode afetar a biodisponibilidade de outros fármacos levando a interações clinicamente importantes como, por exemplo, com a **teofilina** (Cap. 56). A principal via de eliminação é pela bile.

Efeitos adversos

As alterações gastrointestinais são comuns e desagradáveis, porém não são graves. Com a eritromicina, também foram relatadas: reações de hipersensibilidade, como as erupções cutâneas e febre, alterações transitórias da audição e, raramente, depois de tratamento por mais de 2 semanas, icterícia

colestática. Podem ocorrer infecções oportunistas do trato gastrointestinal ou na vagina.

AGENTES ANTIMICROBIANOS QUE ALTERAM A TOPOISOMERASE

FLUOROQUINOLONAS

As **fluoroquinolonas** incluem os agentes de largo espectro **ciprofloxacina**, **levofloxacina**, **ofloxacina**, **norfloxacina** e **moxifloxacina**, bem como um fármaco de pequeno espectro usado das infecções do trato urinário – **ácido nalidíxico**. Esses agentes inibem a topoisomerase II (uma DNA-girase bacteriana), enzima que produz um supernovelo negativo no DNA, permitindo sua transcrição ou replicação (Fig. 50.4).

Espectro antibacteriano e uso clínico

A fluoroquinolona ciprofloxacina é a mais comumente usada e típica do grupo. É um antibiótico de largo espectro efetivo sobre microrganismos gram-positivos e gram-negativos e também sobre as *Enterobacteriaceae* (os bacilos gram-negativos entéricos), incluindo muitos microrganismos resistentes às penicilinas, cefalosporinas e aminoglicosídeos, e sobre o *H. influenzae*, a *N. gonorrhoeae* produtora de penicilinase, o *Campylobacter* spp. e as pseudomonas. Dos microrganismos gram-positivos, os estreptococos e os pneumococos são apenas fracamente inibidos, e há grande incidência de resistência estafilocócica. A ciprofloxacina deve ser evitada nas infecções estafilocócicas resistentes à meticilina. Clinicamente, é melhor que as fluoroquinolonas sejam usadas para

infecções por bastonetes e cocos gram-negativos facultativos e aeróbicos.⁵ Já emergiram cepas resistentes de *S. aureus* e de *P. aeruginosa*. Mais detalhes do uso clínico das fluoroquinolonas são apresentados no quadro adiante.

Aspectos farmacocinéticos

Administradas oralmente, as fluoroquinolonas são bem absorvidas. Elas se acumulam em vários tecidos, particularmente no rim, na próstata e no pulmão. Todas as quinolonas estão concentradas nos fagócitos. A maioria não consegue atravessar a barreira hematoencefálica, porém a ofloxacina penetra no LCR. Os antiácidos com alumínio e magnésio interferem na absorção das quinolonas. A eliminação da ciprofloxacina e da norfloxacina ocorre parcialmente pelo metabolismo hepático pelas enzimas P450 (as quais elas podem inibir, propiciando interações com outros fármacos; ver adiante) e parcialmente por eliminação renal. A ofloxacina é eliminada na urina.

Agentes antimicrobianos que alteram a DNA topoisomerase II



- As fluoroquinolonas interferem no superenovelamento do DNA.
- A **ciprofloxacina** apresenta amplo espectro antibacteriano, sendo especialmente ativa sobre microrganismos coliformes entéricos gram-negativos, incluindo muitos microrganismos resistentes às penicilinas, cefalosporinas e aminoglicosídeos; ela também é efetiva sobre *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae* produtora de penicilinase, *Campylobacter* spp. e *Pseudomonas*. Há elevada incidência de resistência estafilocócica.
- Os efeitos adversos incluem alterações do trato gastrointestinal, reações de hipersensibilidade e, raramente, alterações do sistema nervoso central.

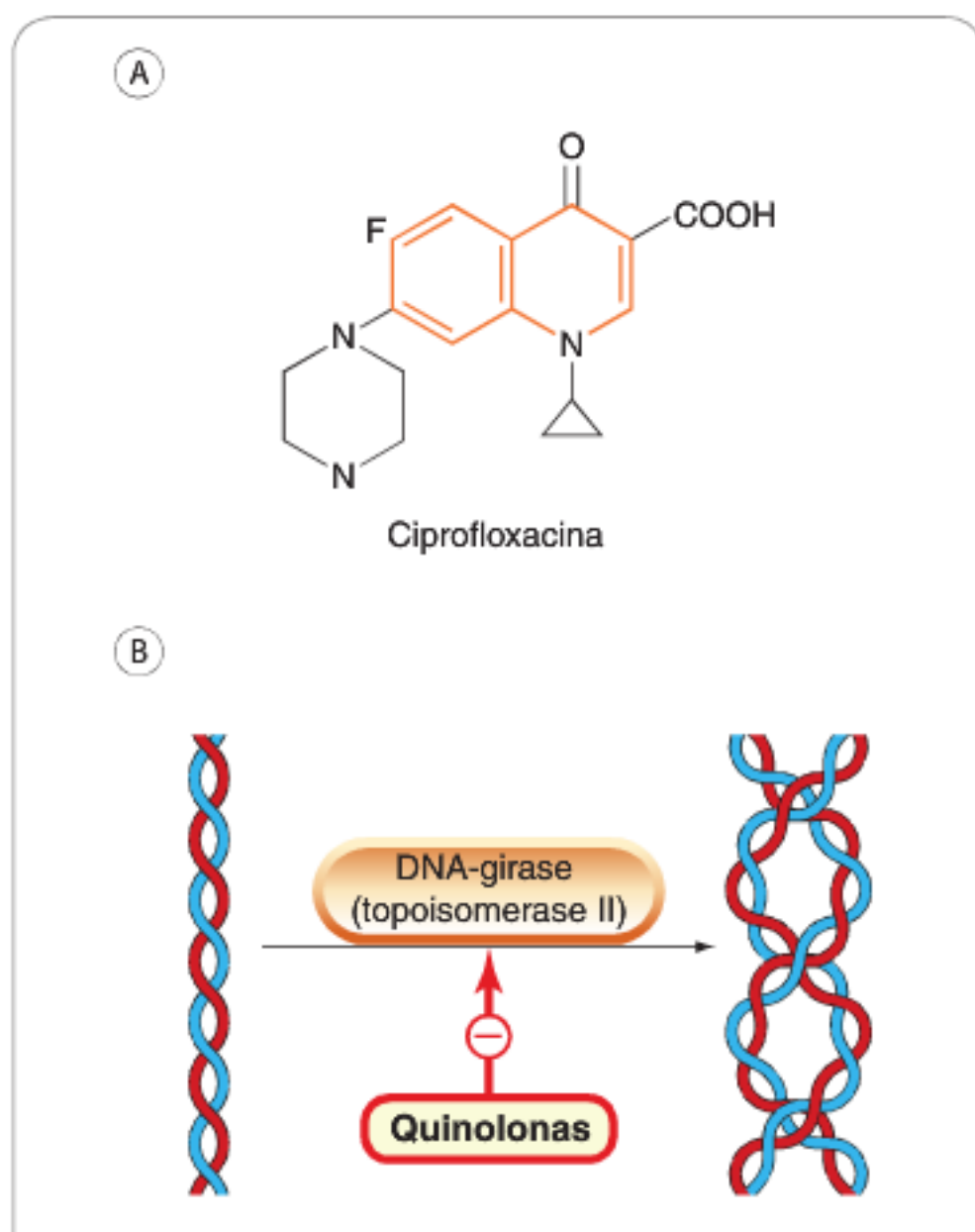


Fig. 50.4 Diagrama simplificado do mecanismo de ação das fluoroquinolonas. [A] Exemplo de uma quinolona (a metade quinolona é mostrada em laranja). [B] Diagrama esquemático da dupla hélice (à esquerda) e da dupla hélice na forma superenovelada (à direita) (Fig. 45.6). Na essência, a DNA-girase desdobra o supernovelo positivo induzido pelo RNA (não mostrado) e introduz um supernovelo negativo.

Usos clínicos das fluoroquinolonas



- Infecções do trato urinário complicadas (**norfloxacina**, **ofloxacina**).
- Infecções respiratórias por *Pseudomonas aeruginosa* nos pacientes com fibrose cística.
- Otite externa invasiva ("otite maligna") causada pela *P. aeruginosa*.
- Osteomielite crônica por bacilos gram-negativos.
- Erradicação da *Salmonella typhi* nos portadores.
- **Gonorreia** (**norfloxacina**, **ofloxacina**).
- Prostatite bacteriana (**norfloxacina**).
- Cervicite (**ofloxacina**).
- Antraz.

⁵Quando a ciprofloxacina foi introduzida, os farmacologistas clínicos e os microbiologistas, com razão, sugeriram que ela deveria ser reservada para os microrganismos já resistentes a outros fármacos, para evitar a emergência da resistência. Entretanto, em 1989 já era estimado que ela fora prescrita para um em cada 44 americanos, de maneira que parece que "a pomba não apenas saiu do pombal como desapareceu no céu!"

Efeitos adversos

Em hospitais, a infecção por *C. difficile* pode mostrar efeitos adversos variados (ver adiante); por outro lado, esses efeitos são raros, usualmente leves e reversíveis. As manifestações mais frequentes são as alterações gastrintestinais e as erupções cutâneas. Foi relatada artropatia em indivíduos jovens. Também ocorreram sintomas do sistema nervoso central — cefaleia e tonturas —, assim como, menos frequentemente, convulsões associadas a alterações do sistema nervoso central ou com o uso concomitante de **teofilina** ou de fármaco anti-inflamatório não esteroide.

Há interação clinicamente importante entre a ciprofloxacina e a teofilina (através da inibição das enzimas P450), o que pode levar à intoxicação pela teofilina nos pacientes asmáticos tratados com as fluoroquinolonas. O tópico é discutido mais profundamente no Capítulo 27.

MISCELÂNEA DE AGENTES ANTIBACTERIANOS E MENOS COMUNS

METRONIDAZOL

▼ O **metronidazol** foi introduzido como agente antiprotozoário (Cap. 53), mas também é ativo sobre bactérias anaeróbicas como *Bacteroides*, *Clostridia* spp. e alguns estreptococos. É eficaz na terapia da colite pseudomembranosa (ver adiante), e é importante no tratamento de infecções anaeróbicas graves (p. ex., doença intestinal seguida de sepse). Apresenta ação semelhante à do dissulfiram (Cap. 48), portanto os pacientes devem evitar a ingestão de álcool enquanto estão utilizando o metronidazol.

ESTREPTOGRAMINAS

▼ A **quinupristina** e a **dalfopristina** são peptídeos cíclicos que inibem a síntese proteica bacteriana ligando-se à subunidade 50S do ribossomo bacteriano. A dalfopristina altera a estrutura do ribossomo de modo a promover a ligação da quinupristina. Individualmente, a quinupristina e a dalfopristina mostram apenas discreta atividade bacteriostática, porém, quando combinadas, na forma de injeção intravenosa, são ativas sobre muitas bactérias gram-positivas.

A combinação é usada para o tratamento de infecções sérias, usualmente onde não houver outro antibiótico adequado. Por exemplo, a combinação é efetiva sobre o MRSA e é também ativa sobre o *Enterococcus faecium* resistente à vancomicina.

Tanto a quinupristina quanto a dalfopristina sofrem primeira metabolização hepática extensa e precisam ser administradas por infusão intravenosa. A meia-vida de cada composto é de 1-2 horas.

Os *efeitos adversos* incluem inflamação e dor no local da infusão, artralgia, mialgia e náuseas, vômitos e diarreia. Até o momento, a resistência à quinupristina e à dalfopristina não parece ser problema importante.

CLINDAMICINA

▼ A lincosamida, **clindamicina**, é ativa sobre cocos gram-positivos, incluindo muitos estafilococos resistentes à penicilina e muitas bactérias anaeróbicas, tais como as espécies de *Bacteroides* spp. Sua ação é similar à dos macrolídeos e do cloranfenicol (Fig. 49.4). Além do seu uso para tratar as infecções causadas pelos microrganismos *Bacteroides*, ela é útil também para tratar as infecções estafilocócicas dos ossos e das articulações. Ainda é usada topicamente, em gotas oculares, na conjuntivite estafilocócica.

Os *efeitos adversos* consistem principalmente em alterações gastrintestinais, e pode ocorrer uma situação potencialmente letal, a *colite pseudomembranosa*. Esta é uma inflamação aguda do cólon causada por uma toxina necrosante, produzida por microrganismo resistente à clindamicina, *Clostridium difficile*, que pode fazer parte da flora fecal normal.⁶ O metronidazol (ver adiante) é, em geral, efetivo no tratamento desta situação; outra alternativa é a vancomicina, administrada oralmente.

⁶Isso também pode ocorrer com algumas penicilinas e cefalosporinas.

OXAZOLIDINONAS

▼ Saudadas como a “primeira verdadeira nova classe de agentes antibacterianos a alcançar o mercado em várias décadas” (Zurenko *et al.*, 2001), as oxalazolidononas inibem a síntese proteica bacteriana por meio de um novo mecanismo: inibição da ligação do N-formilmetionil-RNA_t ao ribossomo 70S. A **linezolida** é o primeiro membro dessa nova família de antibióticos a ser introduzido. Ela é ativa sobre ampla variedade de bactérias gram-positivas e é particularmente útil para o tratamento das bactérias resistentes a vários fármacos, tais como o MRSA, o *Streptococcus pneumoniae* resistente à penicilina, e os enterococos resistentes à vancomicina. O fármaco também é eficaz sobre alguns anaeróbios, tais como o *Clostridium difficile*. A maioria dos microrganismos gram-negativos comuns não é suscetível ao fármaco. A linezolida pode ser usada para tratar pneumonia, septicemia e infecções da pele e dos tecidos moles. Seu uso está usualmente restrito a infecções bacterianas sérias em que outros antibióticos falharam.

Os *efeitos adversos* incluem trombocitopenia, diarreia, náusea e, raramente, *rash* (erupção cutânea) e tonturas. A linezolida é um inibidor não seletivo da monoamino-oxidase, e precauções apropriadas têm de ser observadas (Cap. 46).

ÁCIDO FUSÍDICO

▼ O ácido fusídico é um antibiótico esteroide de pequeno espectro, ativo principalmente sobre bactérias gram-positivas. Ele atua inibindo a síntese proteica bacteriana (Fig. 49.4). Como sal de sódio, o fármaco é bem absorvido pelo intestino e se distribui amplamente nos tecidos. Parte é eliminada pela bile e parte, metabolizada. É utilizado em combinação com outros agentes antiestafilocócicos para tratar casos de sepse causada por estafilococos e, topicamente, para tratamento de infecções estafilocócicas (p. ex., colírio).

Os *efeitos adversos*, tais como as alterações gastrintestinais, são bastante comuns. Podem ocorrer erupções cutâneas e icterícia. Ocorre desenvolvimento de resistência caso seja utilizado de maneira sistêmica como agente único.

NITROFURANTOÍNA

▼ A **nitrofurantoína** é um composto sintético ativo sobre uma gama de microrganismos gram-positivos e gram-negativos. O desenvolvimento de resistência nos microrganismos suscetíveis é raro, e não há resistência cruzada. Seu mecanismo de ação não é conhecido. Ela é administrada oralmente e é rapidamente absorvida do trato gastrintestinal e quase tão rapidamente eliminada pelo rim. Seu uso está restrito ao tratamento das infecções do trato urinário.

Efeitos adversos, como as alterações gastrintestinais, são relativamente comuns, e podem ocorrer reações de hipersensibilidade que envolvem a pele e a medula óssea (p. ex., leucopenia). Também foram relatadas hepatotoxicidade e neuropatia periférica.

A **metanamina** possui utilidade clínica semelhante à da nitrofurantoína e compartilha muitos de seus efeitos adversos. Ela atua através da conversão (em urina ácida) em formaldeído.

POLIMIXINAS

▼ Os antibióticos polimixínicos em uso são a **polimixina B** e a **colistina** (polimixina E). Eles possuem propriedades detergentes catiônicas e exercem sua ação antibacteriana alterando a membrana celular externa (Cap. 49). Eles possuem ação seletiva e rapidamente bactericida nos bacilos gram-negativos, especialmente *Pseudomonas* e microrganismos coliformes. Eles não são absorvidos pelo trato gastrintestinal. O uso clínico desses fármacos está limitado por sua toxicidade e está amplamente restrito à esterilização do intestino e ao tratamento tópico das infecções da orelha, do olho e da pele, causadas por microrganismos suscetíveis.

Os *efeitos adversos* podem ser graves e incluem neurotoxicidade e nefrotoxicidade.

AGENTES ANTIMICOBACTERIANOS

As principais infecções micobacterianas nos seres humanos são a tuberculose e a lepra, infecções crônicas causadas pelo *Mycobacterium tuberculosis* e *M. leprae*, respectivamente. O

Miscelânea de agentes antibacterianos



- **Antibióticos glicopeptídicos** (p. ex., **vancomicina**). A vancomicina é bactericida, atua pela inibição da síntese da parede celular. Ela é usada por via intravenosa para infecções estafilocócicas multirresistentes e, por via oral, para a colite pseudomembranosa. Os efeitos adversos incluem ototoxicidade e nefrotoxicidade.
- **Polimixinas** (p. ex., **colistina**). Elas são bactericidas, agindo por interferência nas membranas celulares bacterianas. São altamente neurotóxicas e nefrotóxicas, e usadas apenas topicamente.

problema particular desses microrganismos é que eles podem sobreviver no interior dos macrófagos após a fagocitose, a menos que essas células sejam “ativadas” pelas citocinas produzidas pelos linfócitos 1 T-helper (Cap. 17).

FÁRMACOS USADOS PARA TRATAR A TUBERCULOSE

Durante séculos, a tuberculose foi a principal doença causadora de morte, porém a introdução da **estreptomomicina**, do final da década de 1940, seguida da **isoniazida** e, nos anos de 1960, da **rifampicina** e do **etambutol** revolucionou o tratamento, e a tuberculose veio a ser considerada como doença facilmente tratável. Infelizmente, isso não é mais assim; cepas com virulência aumentada ou mostrando resistência a múltiplos fármacos são agora comuns (Bloom & Small, 1998). A tuberculose é de novo uma grande ameaça; a Organização Mundial de Saúde estima que um terço da população mundial (2 bilhões de pessoas) esteja atualmente infectado com o bacilo, dos quais 10% irão desenvolver a doença em algum momento de sua vida. As taxas de infecção estão regredindo vagarosamente, porém em 2008 houve 9 milhões de novos casos e a doença matou cerca de 1,8 milhão de pessoas. Os países mais pobres na África e na Ásia carregam o impacto da doença, parcialmente por causa do sinergismo sinistro entre as micobactérias (p. ex., *M. tuberculosis*, *M. avium-intercellulare*) e o HIV. Cerca de um terço das mortes é causado pela tuberculose e está associado ao HIV. A doença está fora de controle em muitos países, e é agora a causa líder de morte por um agente único no mundo.

Nosso contra-ataque é liderado pelos fármacos de primeira linha **isoniazida**, **rifampicina**, **rifabutina**, **etambutol** e **pirazinamida**. Alguns fármacos de segunda linha que estão disponíveis são a **capreomicina**, **ciclosserina**, **estreptomomicina** (agora raramente usada no Reino Unido), **claritromicina** e **ciprofloxacina**. Estes são usados para tratar infecções com probabilidade de resistência aos fármacos de primeira linha, ou quando os agentes de primeira linha têm de ser abandonados por causa de reações adversas.

Para diminuir a probabilidade da emergência de microrganismos resistentes, uma estratégia frequente é o tratamento com vários fármacos. Isso envolve comumente:

- fase inicial de tratamento (cerca de 2 meses), com combinação de isoniazida, rifampicina e pirazinamida (juntamente com o etambutol, se houver suspeita de microrganismo resistente)
- segunda fase de continuação (de cerca de 4 meses) de tratamento com isoniazida e rifampicina; tratamento mais prolongado é necessário para pacientes com meningite, envolvimento ósseo/articular ou infecção por microrganismo resistentes a fármacos.

ISONIAZIDA

A atividade antibacteriana da isoniazida está limitada às micobactérias. Ela interrompe o crescimento dos microrganismos em repouso (*i. e.*, é bacteriostática), porém pode destruir as bactérias que se dividem. Ela passa livremente para o interior das células dos mamíferos e, assim, é efetiva sobre microrganismos intracelulares. A isoniazida é um pró-fármaco que deve ser ativado por enzimas bacterianas antes que possa exercer sua atividade inibitória na síntese dos **ácidos micólicos**, constituintes importantes da parede celular, peculiar às micobactérias. Pode ocorrer resistência causada pela redução da penetração do fármaco na micobactéria. Porém, não ocorre resistência cruzada com outros fármacos tuberculostáticos.

A isoniazida é prontamente absorvida no trato gastrointestinal e é amplamente distribuída por todos os tecidos e líquidos corporais, incluindo o LCR. Ponto importante é que ela penetra bem nas lesões tuberculosas “caseosas” (*i. e.*, lesões necróticas, com consistência semelhante à do queijo). O metabolismo, que envolve em grande parte a acetilação, depende de fatores genéticos que determinam se o indivíduo é um acetilador lento ou rápido do fármaco (Caps. 11 e 56). Os inativadores lentos apresentam melhor resposta terapêutica. A meia-vida nos inativadores lentos é de 3 horas e nos inativadores rápidos é de 1 hora. A isoniazida é eliminada na urina parcialmente como fármaco inalterado e parcialmente na forma acetilada ou inativada de outra maneira.

Os **efeitos adversos** dependem da dose e ocorrem em cerca de 5% dos indivíduos, sendo os mais comuns as erupções cutâneas alérgicas. Uma variedade de outras reações adversas foi relatada, incluindo febre, hepatotoxicidade, alterações hematológicas, sintomas artríticos e vasculite. Os efeitos adversos envolvendo o sistema nervoso central ou periférico são em grande parte consequências da deficiência de piridoxina e são comuns nos pacientes desnutridos, a menos que sejam evitados pela administração dessa substância. A isoniazida pode causar anemia hemolítica nos indivíduos com deficiência de glicose 6-fosfato desidrogenase e aumenta o metabolismo dos agentes antiepilépticos **fenitoína**, **etossuximida** e **carbamazepina**, resultando em aumento da concentração plasmática e da toxicidade destes fármacos (Cap. 57).

RIFAMPICINA

A rifampicina atua ligando-se e inibindo a RNA-polimerase dependente de DNA nas células procarióticas, porém não nas eucarióticas (Cap. 49). Ela é um dos agentes antituberculosos ativos mais conhecidos, e é também eficaz sobre a lepra (ver adiante) e a maioria das bactérias gram-positivas, além de muitas espécies gram-negativas. Ela entra nas células fagocíticas e pode, portanto, destruir microrganismos intracelulares, incluindo o bacilo da tuberculose. A resistência pode desenvolver-se rapidamente em processo de uma etapa que se acredita ser causado por modificação química da RNA-polimerase microbiana dependente de DNA, resultante de uma mutação cromossômica (Cap. 49).

A rifampicina é administrada oralmente e é amplamente distribuída nos tecidos e nos líquidos corporais (incluindo LCR), dando coloração laranja à saliva, escarro, lágrimas e suor. Ela é eliminada parcialmente na urina e parcialmente na bile, com alguma parte dela passando pela circulação entero-hepática. O metabólito persiste com atividade antibacteriana, porém é menos bem absorvido no trato gastrointestinal. A meia-vida é de 1-5 horas, tornando-se mais curta durante o tratamento pela indução das enzimas microssômicas hepáticas.

Os **efeitos adversos** são relativamente infrequentes. Os mais comuns são erupções cutâneas, febre e alterações gastrointestinais. Foi relatada lesão hepática com icterícia, que se mostrou fatal em proporção muito pequena dos pacientes, e a função hepática deve ser avaliada antes de começar o tratamento. A rifampicina provoca indução das enzimas da

metabolização hepática (Cap. 10), resultando em aumento na degradação da **varfarina**, **glicocorticoides**, analgésicos narcóticos, fármacos antidiabéticos orais, **dapsona** e **estrógenos**, com este último efeito levando à falha dos contraceptivos orais.

ETAMBUTOL

O etambutol não tem efeito em microrganismos que não as micobactérias. Ele é captado por elas e exerce efeito bacteriostático depois de período de 24 horas, embora o mecanismo pelo qual isso ocorra seja desconhecido. A resistência emerge rapidamente se o fármaco for usado isoladamente. O etambutol é administrado por via oral e é bem absorvido. Pode alcançar concentrações terapêuticas no LCR, nos casos de meningite tuberculosa. No sangue, é captado pelos eritrócitos e liberado lentamente. O etambutol é parcialmente metabolizado e é eliminado na urina.

Os *efeitos adversos* são incomuns, sendo o mais importante a neurite óptica, que está relacionada com a dose e tem maior probabilidade de ocorrer se a função renal estiver diminuída. Isso resulta em alterações visuais que se manifestam inicialmente como cegueira para as cores vermelha/verde, que progride para diminuição da acuidade visual. A visão para cores deve ser monitorada durante o tratamento prolongado.

PIRAZINAMIDA

A pirazinamida é inativa em pH neutro, porém tuberculostática em pH ácido. Ela é eficaz sobre microrganismos intracelulares nos macrófagos porque, depois da fagocitose, os microrganismos estão contidos nos fagolisossomos, onde o pH é baixo. A resistência ocorre bastante rapidamente, porém não ocorre resistência cruzada com a isoniazida. O fármaco é bem absorvido depois da administração oral e se distribui amplamente, penetrando bem nas meninges. Ela é eliminada pelo rim, principalmente por filtração glomerular.

Os *efeitos adversos* incluem gota, que está associada a altas concentrações dos uratos plasmáticos. Foram relatados, também, alterações gastrintestinais, mal-estar e febre. Séria lesão hepática devida a doses elevadas foi um problema, mas isso é menos provável com os esquemas de duração mais curtos e doses menores agora usados; apesar de tudo, a função hepática deve ser avaliada antes do tratamento.

CAPREOMICINA

▼ A capreomicina é um antibiótico peptídico administrado por injeção intramuscular. Os *efeitos adversos* incluem lesão renal e lesão do nervo auditivo, com surdez e ataxia. O fármaco não deve ser administrado ao mesmo tempo em que a estreptomina ou outros fármacos que possam causar surdez.

CICLOSSERINA

▼ A ciclosserina é um antibiótico de largo espectro que inibe o crescimento de muitas bactérias, incluindo coliformes e micobactérias. Ela é hidrossolúvel e destruída pelo pH ácido. Ela atua inibindo competitivamente a síntese da parede celular bacteriana. Ela faz isso evitando a formação da D-alanina e do dipeptídeo D-Ala-D-Ala que é adicionado à cadeia lateral tripeptídica inicial no ácido N-acetilmurâmico, ou seja, ela impede a complementação do principal bloco de construção da peptídeo-glicana (Fig. 49.3). É absorvida oralmente e distribuída pelos tecidos e líquidos corporais, incluindo o LCR. A maior parte do fármaco é eliminada na urina na forma ativa, porém aproximadamente 35% são metabolizados.

A ciclosserina apresenta efeitos adversos principalmente no sistema nervoso central. Ampla variedade de alterações pode ocorrer, variando de cefaleia e irritabilidade até depressão, convulsões e estados psicóticos. Seu uso é limitado à tuberculose que seja resistente a outros fármacos.

Fármacos antituberculose



- Para evitar a emergência de microrganismos resistentes, usa-se tratamento composto (p. ex., três fármacos inicialmente, seguidos de regime de dois fármacos posteriormente).

Fármacos de primeira linha

- A **isoniazida** destrói as micobactérias que se multiplicam ativamente no interior das células hospedeiras; o mecanismo de ação é desconhecido. Administrada oralmente, ela penetra nas lesões necróticas e também no líquido cefalorraquidiano (LCR). Os "acetiladores lentos" (determinados geneticamente) respondem bem. Ela tem baixa toxicidade. A deficiência de piridoxina aumenta o risco de neurotoxicidade. Não há resistência cruzada com os outros agentes.
- A **rifampicina** é um fármaco potente, ativo por via oral, e inibe a RNA-polimerase micobacteriana. Ela penetra no LCR. Os efeitos adversos são infrequentes (porém, já ocorreu lesão hepática grave). Ela induz as enzimas hepáticas metabolizadoras dos fármacos. A resistência pode desenvolver-se rapidamente.
- O **etambutol** inibe o crescimento das micobactérias por mecanismo desconhecido. Ele é administrado por via oral e pode penetrar no LCR. Os efeitos adversos são incomuns, porém pode ocorrer neurite óptica. A resistência pode surgir rapidamente.
- A **pirazinamida** é tuberculostática para as micobactérias intracelulares por mecanismo desconhecido. Administrada por via oral, ela penetra no LCR. A resistência pode desenvolver-se rapidamente. Os efeitos adversos incluem aumento dos uratos plasmáticos e toxicidade hepática em doses elevadas.

Fármacos de segunda linha

- A **capreomicina** é administrada por via intramuscular. Os efeitos adversos incluem lesão renal e do oitavo par craniano.
- A **ciclosserina** é um agente de largo espectro. Ela inibe um estágio precoce na síntese de peptídeo-glicana. Administrada por via oral, ela penetra no LCR. Os efeitos adversos ocorrem principalmente no sistema nervoso central.
- A **estreptomina**, um antibiótico aminoglicosídico, age

FÁRMACOS USADOS PARA TRATAR A LEPRO

A lepra é uma das doenças mais antigas conhecidas da humanidade e tem sido mencionada em textos que datam de até 600 a.C. Ela é doença crônica desfigurante com latência longa e, historicamente, seus portadores foram colocados no ostracismo e forçados a viver separados de suas comunidades, embora, de fato, a doença não seja particularmente contagiosa. Vista antigamente como incurável, a introdução da **dapsona** nos anos de 1940, e subsequentemente da **rifampicina** (ver texto anterior) e da **clofazimina** nos anos de 1960, mudou completamente nossa perspectiva sobre a lepra. Ela é agora em geral curável e os dados globais mostram que as taxas de prevalência da doença caíram 90% desde 1985 e tem ocorrido queda anual de 20% no número de novos casos detectados desde 2001. A doença foi eliminada de 113 dos 122 países onde era considerada como importante problema de saúde. Em 2009, cerca de 200.000 novos casos foram relatados. A maior parte deles (75%) está no subcontinente indiano, Brasil ou Moçambique.

Esquemas de fármacos múltiplos (os quais felizmente parecem desafiar a resistência aos fármacos) iniciados pela Organização Mundial da Saúde, em 1982, são agora a base do tratamento. A *lepra paucibacilar*, caracterizada por uma a cinco lesões hipostésicas, é principalmente do tipo *tuberculoide*,⁷ e é tratada por 6 meses com dapsona e rifampicina. A *lepra multibacilar*, caracterizada por mais de cinco lesões cutâneas hipostésicas, é principalmente do tipo *lepromatoso* e tratada por pelo menos 2 anos com rifampicina, dapsona e clofazimina. O efeito do tratamento com minociclina ou com as fluoroquinolonas está sendo investigado.

DAPSONA

A dapsona é quimicamente relacionada com as sulfonamidas e, como sua ação é antagonizada pelo PABA, atua provavelmente através da inibição da síntese bacteriana de folato. A resistência ao fármaco está aumentando continuamente desde sua introdução, e recomenda-se agora o tratamento com combinação de outros fármacos.

A dapsona é administrada oralmente; ela é bem absorvida e amplamente distribuída pela água corporal e em todos os tecidos. A meia-vida plasmática é de 24-48 horas; porém, pequena quantidade de dapsona persiste em certos tecidos (fígado, rim e, em alguma extensão, pele e músculo) por períodos mais prolongados. Há recirculação entero-hepática do fármaco, porém pequena quantidade é acetilada e eliminada na urina. A dapsona é usada também para tratar a *dermatite herpetiforme*, doença crônica com formação de bolhas na pele, associada à doença celíaca.

Os efeitos adversos são bastante frequentes e incluem hemólise (geralmente não suficientemente grave para levar à anemia intensa), metemoglobinemia, anorexia, náuseas e vômitos, febre, dermatite alérgica e neuropatia. Podem ocorrer reações leproáticas (uma exacerbação das lesões lepromatosas), e uma síndrome potencialmente fatal semelhante à mononucleose infecciosa tem sido vista ocasionalmente.

CLOFAZIMINA

A clofazimina é um corante de estrutura complexa. Seu mecanismo de ação sobre os bacilos da lepra pode envolver uma ação no DNA. Ela tem também atividade anti-inflamatória e é útil nos pacientes nos quais a dapsona causa efeitos adversos inflamatórios.

A clofazimina é administrada oralmente e acumula-se no corpo, sendo sequestrada no sistema fagocítico mononuclear. A meia-vida plasmática pode atingir 8 semanas. O efeito antileproótico é retardado e geralmente não é evidente por 6-7 semanas.

Os efeitos adversos podem estar relacionados com o fato de que a clofazimina é um corante. A pele e a urina podem

Fármacos utilizados na lepra



- Para a *lepra tuberculoide*: dapsona e rifampicina.
- A dapsona é semelhante à sulfonamida e pode inibir a síntese de folato. Ela é administrada oralmente. Os efeitos adversos são bastante frequentes, alguns são graves. A resistência está aumentando.
- Rifampicina (veja quadro *Fármacos antituberculose*).
- Para a *lepra lepromatosa*: dapsona, rifampicina e clofazimina.
- A clofazimina é um corante que é administrado oralmente e pode acumular-se por sequestro nos macrófagos. A ação é retardada por 6-7 semanas e sua meia-vida é de 8 semanas. Os efeitos adversos incluem pele e urina avermelhadas, e, às vezes, alterações gastrintestinais.

desenvolver coloração avermelhada, e as lesões, descoloração azul-escura. Podem ocorrer também náuseas, tonturas, cefaleia e alterações gastrintestinais relacionadas com a dose.

POSSÍVEIS NOVOS FÁRMACOS ANTIBACTERIANOS

Em contraste com as rápidas descobertas e desenvolvimentos que caracterizaram os anos "heroicos" da ampliação da pesquisa por antibióticos, aproximadamente entre as décadas de 1950-1980, e durante as quais foram produzidos virtualmente todos os fármacos existentes, o fluxo desde então diminuiu, com somente dois antibióticos totalmente novos introduzidos após esse período (Jagusztyn-Krynicka & Wysznska, 2008). Entretanto, atualmente o problema da resistência é agudo e a principal preocupação. Novos candidatos a antibióticos continuam a ser descobertos em plantas (Limsuwan *et al.*, 2009) e em bactérias (Sit & Vederas, 2008), assim como através da química medicinal tradicional. Além disso, os pesquisadores na linha de frente desse importante campo estão utilizando todas as últimas tecnologias conceituadas nessa luta: a bioinformática, que utiliza informações baseadas no sequenciamento do genoma do patógeno, é um desses enfoques (Bansal, 2008). A busca por e o direcionamento para *fatores de virulência* bacterianos está demonstrando alguma premissa (Escaich, 2008). Novos tipos de procedimentos de avaliação têm sido desenvolvidos (Falconer & Brown, 2009), os quais revelariam novos tipos de alvos, e perfil farmacodinâmico sofisticado foi aplicado ao problema (Lister, 2006). O mundo aguarda o desenvolvimento com a respiração suspensa.

REFERÊNCIAS E LEITURA ADICIONAL

Fármacos antibacterianos

- Allington, D.R., Rivey, M.P., 2001. Quinupristine/dalfopristin: a therapeutic review. *Clin. Ther.* 23, 24-44.
- Ball, P., 2001. Future of the quinolones. *Semin. Resp. Infect.* 16, 215-224. (*Uma boa visão geral dessa classe de fármacos*)
- Blondeau, J.M., 1999. Expanded activity and utility of the new fluoroquinolones: a review. *Clin. Ther.* 21, 3-15. (*Boa visão geral*)

- Blumer, J.L., 1997. Meropenem: evaluation of a new generation carbapenem. *Int. J. Antimicrob. Agents* 8, 73-92.
- Bryskier, A., 2000. Ketolides—telithromycin, an example of a new class of antibacterial agents. *Clin. Microbiol. Infect.* 6, 661-669.
- Duran, J.M., Amsden, G.W., 2000. Azithromycin: indications for the future? *Expert. Opin. Pharmacother.* 1, 489-505.
- Greenwood D. (Ed.), 1995. *Antimicrobial chemotherapy*, third ed. Oxford University Press, Oxford. (*Boa visão geral*)

- Lowy, F.D., 1998. *Staphylococcus aureus* infections. N. Engl. J. Med. 339, 520–541. (Base da patogênese da infecção por *Staphylococcus aureus* e resistência; referências extensas; diagramas excelentes)
- Moellering, R.C., 1985. Principles of anti-infective therapy. In: Mandell, G.L., Douglas, R.G., Bennett, J.E. (Eds.), Principles and practice of infectious disease. John Wiley, New York.
- Perry, C.M., Jarvis, B., 2001. Linezolid: a review of its use in the management of serious gram-positive infections. Drugs 61, 525–551.
- Quagliarello, V.J., Scheld, W.M., 1997. Treatment of bacterial meningitis. N. Engl. J. Med. 336, 708–716.
- Raoult, D., Drancourt, M., 1994. Antimicrobial therapy of rickettsial diseases. Antimicrob. Agents. Chemother. 35, 2457–2462.
- Sato, K., Hoshino, K., Mitsunashi, S., 1992. Mode of action of the new quinolones: the inhibitory action on DNA gyrase. Prog. Drug Res. 38, 121–132.
- Shimada, J., Hori, S., 1992. Adverse effects of fluoroquinolones. Prog. Drug Res. 38, 133–143.
- Stojiljkovic, I., Evavold, B.D., Kumar, V., 2001. Antimicrobial properties of porphyrins. Expert. Opin. Investig. Drugs 10, 309–320.
- Tillotson, G.S., 1996. Quinolones: structure–activity relationships and future predictions. J. Med. Microbiol. 44, 320–324.
- Zurenko, G.E., Gibson, J.K., Shinabarger, D.L., et al., 2001. Oxazolidinones: a new class of antibacterials. Curr. Opin. Pharmacol. 1, 470–476. (Revisão de fácil assimilação que discute esse grupo relativamente novo de fármacos antibacterianos)
- Resistência (ver também lista de leitura no Cap. 49)**
- Bax, R., Mullan, N., Verhoef, J., 2000. The millennium bugs—the need for and development of new antibacterials. Int. J. Antimicrob. Agents 16, 51–59. (Uma boa revisão que inclui um relato do desenvolvimento da “resistência” e um resumo dos novos fármacos potenciais)
- Courvalin, P., 1996. Evasion of antibiotic action by bacteria. J. Antimicrob. Chemother. 37, 855–869. (Trata dos desenvolvimentos recentes na compreensão da genética e dos mecanismos bioquímicos da resistência)
- Gold, H.S., Moellering, R.C., 1996. Antimicrobial drug resistance. N. Engl. J. Med. 335, 1445–1453. (Revisão excelente e bem documentada; trata dos mecanismos da resistência de importantes organismos aos principais fármacos; tem uma tabela útil de estratégias terapêuticas e preventivas, selecionadas da literatura)
- Heym, B., Honoré, N., Truffot-Pernot, C., et al., 1994. Implications of multidrug resistance for the future of short-course chemotherapy of tuberculosis: a molecular study. Lancet 344, 293–298.
- Iseman, M.D., 1993. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. N. Engl. J. Med. 329, 784–791.
- Livermore, D.M., 2000. Antibiotic resistance in staphylococci. J. Antimicrob. Agents 16: S3–S10. (Panorama dos problemas relativos à resistência bacteriana)
- Michel, M., Gutman, L., 1997. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci: therapeutic realities

and possibilities. Lancet 349, 1901–1906. (Excelente artigo de revisão; bons diagramas)

- Nicas, T.I., Zeckel, M.L., Braun, D.K., 1997. Beyond vancomycin: new therapies to meet the challenge of glycopeptide resistance. Trends Microbiol. 5, 240–249.
- Woodford, N., Johnson, A.P., Morrison, D., Speller, D.C., 1995. Current perspectives on glycopeptide resistance. Clin. Microbiol. Rev. 8, 585–615. (Revisão abrangente)

Reação bacteriana às defesas do hospedeiro e outros

- Bloom, B.R., Small, P.M., 1998. The evolving relation between humans and *Mycobacterium tuberculosis*. Lancet 338, 677–678. (Comentário editorial)
- Loferer, H., 2000. Mining bacterial genomes for antimicrobial targets. Mol. Med. Today 6, 470–474. (Um artigo interessante que destaca a maneira pela qual uma melhor compreensão do genoma bacteriano pode levar a novos fármacos)

Novas abordagens utilizadas para a descoberta de fármacos antibacterianos

- (Esses artigos foram fornecidos para aqueles que querem aprender mais sobre o trabalho por trás do desenvolvimento de novos antibacterianos. Alguns são de natureza técnica)
- Bansal, A.K., 2008. Role of bioinformatics in the development of new antibacterial therapy. Expert. Rev. Anti. Infect. Ther. 6, 51–65.
- Escaich, S., 2008. Antivirulence as a new antibacterial approach for chemotherapy. Curr. Opin. Chem. Biol. 12, 400–408.
- Falconer, S.B., Brown, E.D., 2009. New screens and targets in antibacterial drug discovery. Curr. Opin. Microbiol. 12, 497–504.
- Jaguszyn-Krynica, E.K., Wyszynska, A., 2008. The decline of antibiotic era—new approaches for antibacterial drug discovery. Pol. J. Microbiol. 57, 91–98.
- Limsuwan, S., Trip, E.N., Kouwen, T.R., et al., 2009. Rhodomyrtone: a new candidate as natural antibacterial drug from *Rhodomyrtus tomentosa*. Phytomedicine 16, 645–651.
- Lister, P.D., 2006. The role of pharmacodynamic research in the assessment and development of new antibacterial drugs. Biochem. Pharmacol. 71, 1057–1065.
- O'Neill, A.J., 2008. New antibacterial agents for treating infections caused by multi-drug resistant Gram-negative bacteria. Expert. Opin. Investig. Drugs 17, 297–302.
- Sit, C.S., Vederas, J.C., 2008. Approaches to the discovery of new antibacterial agents based on bacteriocins. Biochem. Cell Biol. 86, 116–123.

Recursos úteis na web

- <http://www.who.int> (Novamente, o web site da Organização Mundial de Saúde é uma mina de informações sobre a demografia e o tratamento das doenças infecciosas. As seções sobre hanseníase e tuberculose são especialmente dignas de estudo. O site inclui fotografias, mapas e muitos dados estatísticos, bem como informações sobre a resistência aos fármacos. MUITÍSSIMO recomendado)

51

Fármacos antivirais

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Este capítulo refere-se aos fármacos usados para tratar as infecções causadas pelos vírus. Oferecemos primeiramente algumas informações necessárias sobre os vírus: esboço simples da estrutura viral, a lista dos principais vírus patogênicos e breve resumo do histórico de um vírus infeccioso. Continuamos com considerações sobre a interação vírus-hospedeiro: as defesas usadas pelo hospedeiro humano contra os vírus e as estratégias empregadas pelos vírus para fugir dessas medidas. Descreveremos, então, os vários tipos de fármacos antivirais e seus mecanismos de ação, com referência particular ao tratamento da AIDS, infecção causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).

INFORMAÇÕES BÁSICAS SOBRE OS VÍRUS

ESBOÇO DA ESTRUTURA DOS VÍRUS

Os vírus são agentes infecciosos pequenos (usualmente na faixa de 20-30 nm), incapazes de reprodução fora das células de seu hospedeiro. A partícula viral de vida livre (p. ex., fora de seu hospedeiro) é denominada *vírion*, e consiste em segmentos de ácido nucleico (RNA ou DNA) encerrados em uma capa proteica composta de unidades estruturais simétricas repetitivas chamadas de *capsídeos* (Fig. 51.1). A capa viral, juntamente com o núcleo de ácido nucleico, é denominada *nucleocapsídeo*. Alguns vírus possuem, adicionalmente, um envelope lipoproteico externo extra, que pode ser composto de glicoproteínas ou fosfolípidos antigênicos virais adquiridos de seu hospedeiro, quando o nucleocapsídeo brota através das membranas da célula infectada. Certos vírus também contêm enzimas que iniciam sua replicação na célula do hospedeiro.

Os vírus são, geralmente, caracterizados como *vírus de DNA* ou *vírus de RNA*, dependendo da natureza de seu conteúdo de ácido nucleico. Essas duas categorias amplas são convencionalmente divididas em seis subgrupos, que classificam os vírus dependendo da presença de ácidos nucleicos de filamento simples ou duplo, e como eles funcionam durante a replicação.

EXEMPLOS DE VÍRUS PATOGENICOS

Os vírus podem infectar virtualmente todos os organismos vivos e comumente causam doença nos seres humanos.

▼ Alguns exemplos importantes das doenças que eles causam são os seguintes.

- *Vírus de DNA*: poxvírus (varíola), herpesvírus (catapora, herpes-zóster, herpes labial, febre glandular), adenovírus (dor de garganta, conjuntivite) e papilomavírus (verrugas).
- *Vírus de RNA*: ortomixovírus (gripe), paramixovírus (sarampo, caxumba, infecções do trato respiratório), vírus da rubéola (rubéola), rabdovírus (raiva), picornavírus (resfriado, meningite, poliomielite), retrovírus (síndrome da imunodeficiência adquirida [AIDS], leucemia de células

T), arenavírus (meningite, febre Lassa), hepadnavírus (hepatite sérica) e arbovírus (encefalite transmitida por artrópodes e várias doenças febris, p. ex., febre amarela).

A FUNÇÃO E O HISTÓRICO DOS VÍRUS

Como os vírus não possuem sistema metabólico próprio, eles precisam ligar-se a e penetrar na célula de um hospedeiro vivo — animal, planta ou bactéria — e sequestrar os processos metabólicos da própria vítima para replicar-se. A primeira etapa desse processo é facilitada pelos locais de ligação polipeptídica no envelope ou *capsídeo*, interagindo com os receptores na célula do hospedeiro. Esses “receptores” são constituintes normais da membrana; por exemplo, receptores para citocinas, neurotransmissores ou hormônios, canais iônicos, glicoproteínas integrantes da membrana etc. Alguns exemplos dos receptores celulares do hospedeiro utilizados por determinados vírus estão listados na Tabela 51.1.

Após a ligação, o complexo vírus-receptor entra na célula (frequentemente por endocitose mediada por receptor), período durante o qual a capa do vírus pode ser removida pelas enzimas da célula do hospedeiro (frequentemente de natureza lisossômica). Alguns contornam essa rota. Uma vez na célula do hospedeiro, o ácido nucleico do vírus usa, então, o sistema da própria célula do hospedeiro para a síntese dos ácidos nucleicos e das proteínas que são montados como novas partículas virais. A forma efetiva em que isso ocorre difere entre os vírus de DNA e de RNA.

Replicação nos vírus de DNA

O DNA entra no núcleo da célula do hospedeiro, onde a transcrição em RNAm ocorre catalisada pela *RNA-polimerase* da célula do hospedeiro. Ocorre, então, a translação do RNAm nas proteínas virais específicas. Algumas dessas proteínas são enzimas que sintetizam mais DNA viral, bem como proteínas estruturais que compõem a capa e o envelope virais. Depois da montagem das proteínas da capa em torno do DNA viral, os *vírions* completos são liberados por brotamento ou depois da lise da célula do hospedeiro.

Replicação nos vírus de RNA

As enzimas dentro do vírion sintetizam seu RNAm a partir do modelo de RNA viral, ou algumas vezes o RNA viral funciona como seu próprio RNAm. Isso é traduzido pela célula do hospedeiro em várias enzimas, incluindo a *RNA-polimerase* (que dirige a síntese de mais RNA viral), e também em proteínas estruturais do vírion. A montagem e a liberação dos vírions ocorrem como explicado anteriormente. Com esses vírus, o núcleo da célula do hospedeiro não está usualmente envolvido na replicação viral, embora alguns vírus de RNA (p. ex., *ortomixovírus*) repliquem-se exclusivamente dentro do compartimento nuclear do hospedeiro.

Replicação nos retrovírus

O vírion nos *retrovírus*¹ contém a enzima *transcriptase reversa* (DNA-polimerase dependente do RNA viral), que faz uma

¹Um vírus que pode sintetizar DNA a partir de um modelo de RNA — o reverso da situação normal.

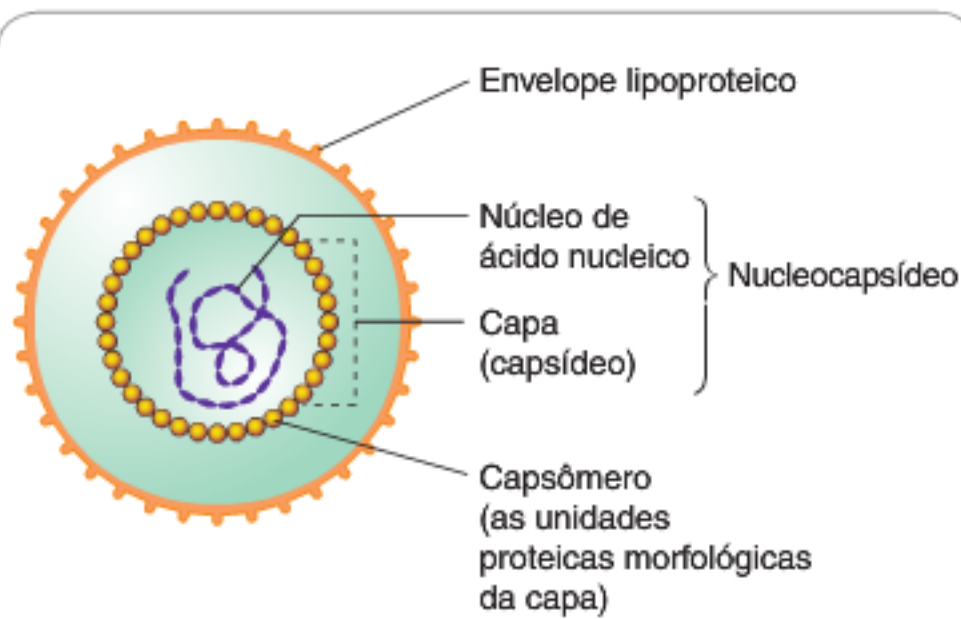


Fig. 51.1 Diagrama esquemático dos componentes de uma partícula viral ou vírion.

Tabela 51.1 Algumas estruturas celulares do hospedeiro que podem funcionar como receptores para os vírus

Estrutura celular do hospedeiro ^a	Vírus
Glicoproteína dos linfócitos T-helper CD4	HIV (causando AIDS)
Receptor CCR5 para quimiocinas MCP-1 e RANTES	HIV (causando AIDS)
Receptor da quimiocina CXCR4 para a citocina SDF-1	HIV (causando AIDS)
Receptor de acetilcolina no músculo esquelético	Vírus da raiva
Receptor de linfócito B do complemento C3d	Vírus da febre glandular
Receptor de interleucina-2 do linfócito T	Vírus da leucemia de célula T
β-Adrenoceptores	Vírus da diarreia infantil
Moléculas MHC	Adenovírus (causando dores de garganta e conjuntivite) Vírus da leucemia de células T

^aPara mais detalhes sobre complemento, interleucina-2, glicoproteína CD4 nos linfócitos T-helper, moléculas MHC etc., veja o Capítulo 6. Para SDF-1, veja o Capítulo 25.

MCP-1, proteína quimioatraente monocítica-1; MHC, complexo principal de histocompatibilidade; RANTES, células T normais expressas e secretadas, reguladas na ativação; SDF-1, fator derivado da célula do estroma-1.

cópia DNA do RNA viral. Essa cópia DNA é integrada ao genoma da célula do hospedeiro, sendo então denominada *provírus*. O provírus de DNA é transcrito tanto no novo genoma RNA viral quanto em RNAm para translação no hospedeiro das proteínas virais, e os vírus completos são liberados por brotamento. Muitos retrovírus podem replicar-se sem destruir a célula do hospedeiro.

A capacidade de vários vírus em permanecer latentes dentro do genoma do hospedeiro e de replicar-se juntamente com ele é responsável pela natureza periódica de algumas doenças virais, por exemplo, aquelas causadas pelos vírus *herpes labialis* (herpes labial) ou *varicella zoster* (catapora e zóster), que reincidentem quando a replicação viral é reativada

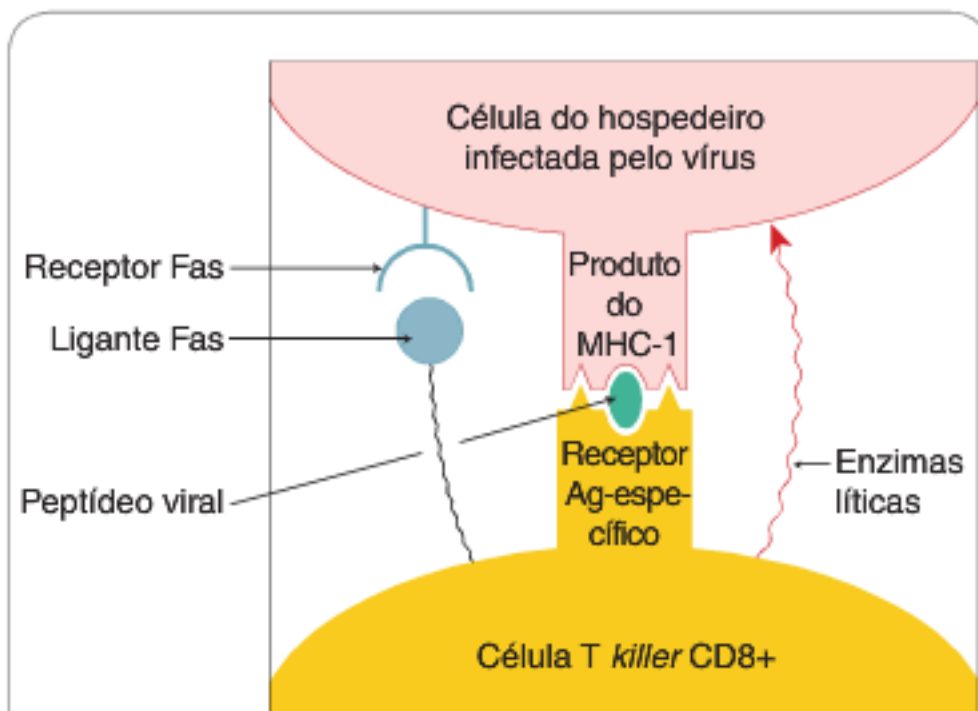


Fig. 51.2 Mecanismos pelos quais uma célula T CD8⁺ destrói uma célula do hospedeiro infectada pelo vírus. A célula do hospedeiro infectada pelo vírus expressa um complexo de peptídeos virais em conjunto com um produto classe I do complexo principal de histocompatibilidade (MHC-I) em sua superfície. Este é reconhecido pela célula T CD8⁺, que então libera enzimas líticas na célula infectada pelo vírus e também expressa um ligante Fas. Isso aciona a apoptose na célula infectada pela estimulação de seu "receptor de morte" Fas.

por algum fator (ou quando o sistema imunológico está comprometido de alguma maneira). Alguns retrovírus RNA podem transformar células normais em células malignas.

INTERAÇÃO VÍRUS-HOSPEDEIRO

DEFESAS DO HOSPEDEIRO CONTRA OS VÍRUS

A primeira defesa é a simples função de barreira da pele intacta, pela qual a maioria dos vírus é incapaz de penetrar. No entanto, a pele lesada (p. ex., nos locais de ferimentos ou de picadas de inseto) e as membranas das mucosas são mais vulneráveis à agressão dos vírus. Caso o vírus entre no corpo, então o hospedeiro utilizará tanto a resposta imunológica inata quanto, subsequentemente, a resposta imunológica adaptativa (Cap. 6) para limitar a incursão. A célula infectada apresenta, na sua superfície, complexos peptídicos virais junto com moléculas de classe I do complexo principal de histocompatibilidade (MHC). Esse complexo é reconhecido pelos linfócitos T, que então destroem a célula infectada (Fig. 51.2). Isso pode ser conseguido pela liberação de proteínas líticas (tais como *perforinas*, *granzimas*) ou por meio do acionamento da via apoptótica na célula infectada pela ativação de seu receptor Fas ("receptor da morte"). Este último pode também ser acionado indiretamente através da liberação de uma citocina, como o fator de necrose tumoral (TNF)-α. Se o vírus escapa da detecção imunológica pelos linfócitos citotóxicos por meio da modificação da expressão do complexo peptídeo-MHC (ver adiante), ele ainda pode ser vítima das células naturais *killer* (NK). Essa reação à ausência de moléculas MHC pode ser chamada de estratégia "mamãe peru" (destruir tudo que não soe exatamente como um bebê peru). Mas alguns vírus também possuem um mecanismo para fugir das células NK (ver adiante).

Dentro da própria célula, o *silenciador de gene* pode também oferecer um nível adicional de proteção (Schutze, 2004). Curtos fragmentos de duplo filamento de RNA, tais como aqueles que podem surgir como resultado das tentativas do vírus para recrutar o sistema de transcrição/translação do hospedeiro, na realidade fazem com que o gene que codifica o RNA seja "silenciado" — seja desligado, provavel-

mente pela fosforilação do DNA. Isso significa que o gene não é mais capaz de dirigir a síntese proteica viral adicional, interrompendo assim o ciclo de replicação. Esse mecanismo pode ser explorado para propósitos experimentais em muitas áreas da biologia, e o RNAsi manufaturado (*RNA de interferência pequeno ou curto*) é uma técnica barata e útil para suprimir temporariamente a expressão de um gene de particular interesse. As tentativas para aperfeiçoar essa técnica para propósitos virulicidas (ou viricidas) obtiveram algum sucesso (Barik, 2004).

ESTRATÉGIAS VIRAIS PARA ENGANAR AS DEFESAS DO HOSPEDEIRO

Os vírus desenvolveram uma variedade de estratégias para garantir a infecção bem-sucedida, algumas envolvendo o redirecionamento da resposta do hospedeiro como vantagem para o vírus (discutido por Tortorella *et al.*, 2000).

Subversão da resposta imunológica

Os vírus podem inibir a síntese ou ação das citocinas, como a interleucina-1, o TNF- α e as interferonas antivirais (IFNs), que normalmente coordenam as respostas imunológicas inata e adaptativa. Após a infecção, por exemplo, alguns poxvírus expressam proteínas que imitam os domínios de ligação dos ligantes extracelulares dos receptores de citocina. Esses *pseudorreceptores* ligam-se às citocinas, impedindo-as de atingir seus receptores naturais nas células do sistema imunológico e, assim, moderando a resposta imunológica normal contra as células infectadas por vírus. Outros vírus podem interferir na sinalização das citocinas, incluindo o citomegalovírus humano, o vírus Epstein-Barr, o herpesvírus e o adenovírus.

Evasão da detecção imunológica e do ataque pelas células killer

Uma vez dentro das células do hospedeiro, os vírus também podem escapar da detecção imunológica e evadirem-se dos ataques letais dos linfócitos citotóxicos e células NK de várias maneiras, tais como as seguintes:

- *Interferência nos marcadores proteicos de superfície nas células infectadas essenciais para ataque pelas células killer.* Alguns vírus inibem a geração do peptídeo antigênico e/ou a apresentação das moléculas peptídicas-MHC. Isso desliga o sinal de que as células estão infectadas, permitindo que os vírus permaneçam não detectados. Exemplos de vírus que podem fazer isso são adenovírus, vírus herpes simples, citomegalovírus humano, vírus Epstein-Barr e vírus influenza.
- *Interferência na via apoptótica.* Alguns vírus (p. ex., adenovírus, citomegalovírus humano, vírus Epstein-Barr) podem subverter essa via para garantir sua própria sobrevivência.
- *Adoção da estratégia "bebê peru".* Alguns vírus (p. ex., citomegalovírus) contornam a abordagem mamãe peru das células NK expressando um homólogo de classe I do MHC (o equivalente ao piado de um filhote de peru), que é próximo o suficiente ao real para enganar as células NK.

É evidente que a evolução equipou os vírus patogênicos com muitas táticas eficazes para enganar as defesas do hospedeiro, e a compreensão delas com mais detalhes provavelmente sugerirá novos tipos de tratamento antiviral. Felizmente, a corrida por armas biológicas não é apenas unilateral, e a evolução também equipou o hospedeiro com contramedidas sofisticadas. Na maioria dos casos, estas prevalecem, e muitas infecções virais, por fim, resolvem-se espontaneamente, exceto no hospedeiro imunocomprometido. A situação nem sempre apresenta final feliz; algumas infecções virais, como a febre de Lassa e a infecção pelo vírus Ebola, possuem mortalidade elevada, e discutiremos agora um

Vírus



- Os vírus são pequenos agentes infecciosos que contêm ácido nucleico (RNA ou DNA) envolvidos por uma capa proteica.
- Eles não são células e, não possuindo maquinaria metabólica própria, são parasitas intracelulares obrigatórios, utilizando os processos metabólicos da célula do hospedeiro que infectam para replicar-se.
- Os *vírus DNA* usualmente, entram no núcleo da célula do hospedeiro e promovem a geração de novos vírus.
- Os *vírus RNA* dirigem a geração de novos vírus, usualmente sem envolver o núcleo da célula do hospedeiro (o vírus influenza é uma exceção, na medida em que ele envolve o núcleo da célula do hospedeiro).
- Os *retrovírus RNA* (p. ex., HIV, vírus da leucemia de células T) contêm uma enzima, a transcriptase reversa, que faz uma cópia de DNA do RNA viral. Essa cópia de DNA é integrada ao genoma da célula do hospedeiro e promove a geração de novas partículas virais.

exemplo adicional e grave desse grupo: o vírus HIV. Isso é apropriado porque o HIV exibe muitas características comuns a outras infecções virais, e a escalada vertical do problema global da AIDS colocou o HIV no topo da lista dos alvos antivirais.

HIV E AIDS

O HIV é um retrovírus. Duas formas são conhecidas. O *HIV-1* é o microrganismo responsável pela AIDS humana. O microrganismo *HIV-2* é similar ao vírus HIV-1 na medida em que ele também causa imunossupressão, porém é menos virulento. O HIV-1 está distribuído por todo o mundo, enquanto o HIV-2 está confinado a partes da África.

▼ A situação global vem melhorando, mas, mesmo assim, em 2007 a Organização Mundial de Saúde estimou que quase 33 milhões de pessoas estavam acometidas por AIDS, e que mulheres e crianças constituíam aproximadamente metade do número total. Durante o mesmo ano, cerca de 2 milhões de pessoas morreram da doença (incluindo 0,27 milhão de crianças abaixo de 15 anos) e houve o registro de 2,7 milhões de novos casos adicionais de infecção por AIDS. A epidemia está predominantemente concentrada na África subsaariana, que perfaz dois terços do número total de pessoas infectadas e onde a prevalência em adultos é mais de 20 vezes superior à da Europa. Para a revisão da patogênese da AIDS, veja Mindel & Tenant-Flowers (2001).

A interação do HIV com o sistema imunológico do hospedeiro é complexa, e embora envolva, principalmente, os linfócitos T citotóxicos (LTCs, células T CD8⁺) e os linfócitos T *helper* CD4⁺ (células CD4), outras células imunológicas, como os macrófagos, as células dendríticas e as células NK, também desempenham certo papel. O hospedeiro produz anticorpos contra vários componentes do HIV, porém é a ação dos LTCs e das células CD4 que inicialmente impede a difusão do HIV.

Os **linfócitos T citotóxicos** destroem diretamente as células infectadas pelos vírus e produzem e liberam citocinas antivirais (Fig. 51.2). O evento letal é a destruição da célula-alvo, porém a indução da apoptose, pela interação do ligante Fas (Fig. 5.5) nos LTCs, com os receptores Fas na célula infectada pelo vírus, também pode ter seu papel. As **células CD4⁺** desempenham importante papel como células *helper*, e a perda progressiva dessas células é a característica que

define a infecção pelo HIV (Fig. 51.4). Trabalhos recentes sugerem que as células CD4⁺ podem elas mesmas desempenhar papel direto (p. ex., destruição das células-alvo) no controle da replicação do HIV (Norris *et al.*, 2004).

O estímulo para que as células T simples se tornem LTCs durante a fase de indução envolve a interação do complexo receptor das células T com o peptídeo antigênico do HIV em associação às moléculas de classe I do MHC na superfície das células apresentadoras do antígeno (APCs; Figs. 6.3 e 6.4). O estímulo também requer a presença e a participação das células CD4⁺. Considera-se que ambos os tipos de células precisam reconhecer o antígeno na superfície da mesma APC (Fig. 6.3).

Os LTCs assim gerados são efetivos durante os estágios iniciais da infecção, porém não são capazes de impedir a progressão da doença. Considera-se que isso ocorra porque os LTCs se tornam “exaustos” e disfuncionais. Dois mecanismos diferentes podem estar envolvidos (Jansen *et al.*, 2004, e Barber *et al.*, 2006, para mais detalhes).

▼ O vírion do HIV engenhosamente liga-se a proteínas na superfície da célula do hospedeiro para entrar nas células. Os alvos principais são as CD4 (um marcador glicoproteico de um grupo particular de linfócitos T *helper*) e o CCR5 (um correceptor para algumas quimiocinas, incluindo a proteína quimioatrativa monocítica-1 e RANTES [do inglês, *regulated on activation normal T-cell expressed and secreted*, reguladora sobre a ativação das células T normais expressas e secretadas]). As células CD4⁺ normalmente orquestram a resposta imunológica aos vírus, porém ao entrar nessas células e ao usá-las como fábricas de vírions, o HIV virtualmente desfigura essa parte da resposta imunológica. A Figura 51.3 mostra um vírion HIV infectando uma célula T CD4⁺. As células T CD4⁺ ativadas e infectadas no tecido linfóide formam a principal fonte de produção de HIV nos indivíduos infectados pelo HIV; os macrófagos infectados são outra fonte.

No que se refere ao CCR5, a evidência obtida em indivíduos expostos que, de alguma forma, não se infectam, indica que essa proteína de superfície desempenha papel central na patogênese do HIV. Os compostos que inibem a entrada de HIV nas células pelo bloqueio do CCR5 já estão disponíveis (veja adiante).

Quando a vigilância imunológica entra em colapso, surgem outras cepas de HIV que reconhecem outras moléculas de superfície da célula do hospedeiro, tais como CD4 e CXCR4. Uma glicoproteína de superfície, a gp120, no envelope de HIV, liga-se à CD4 e também ao correceptor de quimiocina da célula T CXCR4. Outra glicoproteína viral, gp41, causa, então, a fusão do envelope viral com a membrana plasmática da célula (Fig. 51.3).

Uma vez dentro da célula, o HIV é integrado ao DNA do hospedeiro (a forma provírus), sofrendo transcrição e gerando novos vírions quando a célula é ativada (Fig. 51.3). Em um indivíduo não tratado, um impressionante número 10¹⁰ de novas partículas virais pode ser produzido a cada dia. O HIV intracelular pode permanecer silencioso (latente) por longo período.

A replicação viral está propensa a erro, e há grande número de mutações diariamente em cada local do genoma do HIV; assim, o HIV logo escapa do reconhecimento pelos linfócitos citotóxicos originais. Embora outros linfócitos citotóxicos surjam e reconheçam a(s) proteína(s) viral(ais) alterada(s), as mutações adicionais, por sua vez, permitem o escape da vigilância dessas células também. Sugere-se que sequências após sequências de linfócitos citotóxicos atuem contra os novos mutantes à medida que eles surgem, gradualmente esgotando o repertório de células T já seriamente comprometido pela perda das células T CD4⁺ *helper*, até que, finalmente, o sistema imunológico falha completamente.

Há variabilidade considerável na progressão da doença, mas a evolução clínica usual da infecção por HIV não tratada é mostrada na Figura 51.4. A doença aguda inicial semelhante à gripe está associada ao aumento progressivo do número de partículas virais no sangue, com sua disseminação generalizada através dos tecidos e com a sementeira no

tecido linfóide pelas partículas do vírion. Dentro de poucas semanas, a *viremia* é reduzida pela ação dos linfócitos citotóxicos, como especificado anteriormente.

A doença inicial aguda é seguida de período livre de sintomas, durante o qual há redução na viremia acompanhada de replicação viral silenciosa nos linfonodos, associada à alteração na arquitetura do linfonodo e à perda de linfócitos CD4⁺ e de células dendríticas. A latência clínica (duração média de 10 anos) termina quando a resposta imunológica finalmente falha e os sinais e os sintomas da AIDS aparecem — infecções oportunistas, doença neurológica (p. ex., confusão, paralisia, demência), depressão da medula óssea e cânceres. As infecções gastrintestinais crônicas contribuem para a perda grave de peso. Lesões cardiovasculares e renais também podem ocorrer. Em um paciente não tratado, a morte usualmente ocorre em 2 anos. O advento de esquemas farmacológicos eficazes melhorou muito o prognóstico nos países que estão aptos a aplicá-los.

Há evidência de que fatores genéticos desempenhem papel importante na determinação da suscetibilidade — ou da resistência — ao HIV (Flores-Villanueva *et al.*, 2003).

FÁRMACOS ANTIVIRAIS

Como os vírus sequestram muitos dos processos metabólicos da própria célula do hospedeiro, é difícil encontrar fármacos que sejam seletivos para o patógeno. Todavia, há algumas enzimas que são específicas do vírus, e estas tornaram-se alvos úteis para os fármacos. A maioria dos agentes antivirais disponíveis atualmente é efetiva apenas enquanto o vírus está se replicando. Como as fases iniciais da infecção viral são usualmente assintomáticas, o tratamento é frequentemente retardado até que a doença esteja bem estabelecida. Como é frequente nas doenças infecciosas, 1 grama de prevenção vale 1 quilo de cura.

Os fármacos antivirais, muitos já disponíveis, estão agregados em poucos grupos, com mecanismos de ação similares e, frequentemente, com efeitos adversos também. A Tabela 51.2 mostra os fármacos antivirais mais comuns, classificados de acordo com seus mecanismos de ação, algumas das doenças nas quais eles são usados como tratamento e seus efeitos adversos.

INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA

No grupo principal estão os *análogos de nucleosídeos*, exemplificados pela **zidovudina**, todos sendo fosforilados por enzimas da célula do hospedeiro para originar o derivado 5'-trisfosfato. Essa porção compete com os substratos trisfosfatados da célula do hospedeiro pela síntese do DNA proviral pela transcriptase reversa viral (DNA-polimerase dependente do RNA viral). Eventualmente, a incorporação da porção de 5'-trisfosfato na cadeia do DNA viral em crescimento resulta no término da cadeia. A α -DNA-polimerase dos mamíferos é relativamente resistente a esse efeito. Contudo, a γ -DNA-polimerase na mitocôndria da célula do hospedeiro é mais sensível, e esta pode ser a base de alguns efeitos adversos. A principal utilidade desses fármacos é o tratamento do HIV, porém vários deles possuem atividade útil contra outros vírus também (p. ex., hepatite B).

Zidovudina

A **zidovudina** (AZT) foi o primeiro fármaco a ser introduzido para o tratamento de infecções pelo HIV e continua sendo importante. Ela pode prolongar a vida dos indivíduos infectados com o HIV e diminuir a demência associada ao HIV. Ao ser administrada à mãe parturiente e, então, ao bebê recém-nascido, ela pode reduzir a transmissão mãe-bebê em mais de 20%. Ela é, em geral, administrada oralmente duas a três vezes ao dia, porém também pode ser administrada por infusão intravenosa. Sua meia-vida é de 1 hora, mas a

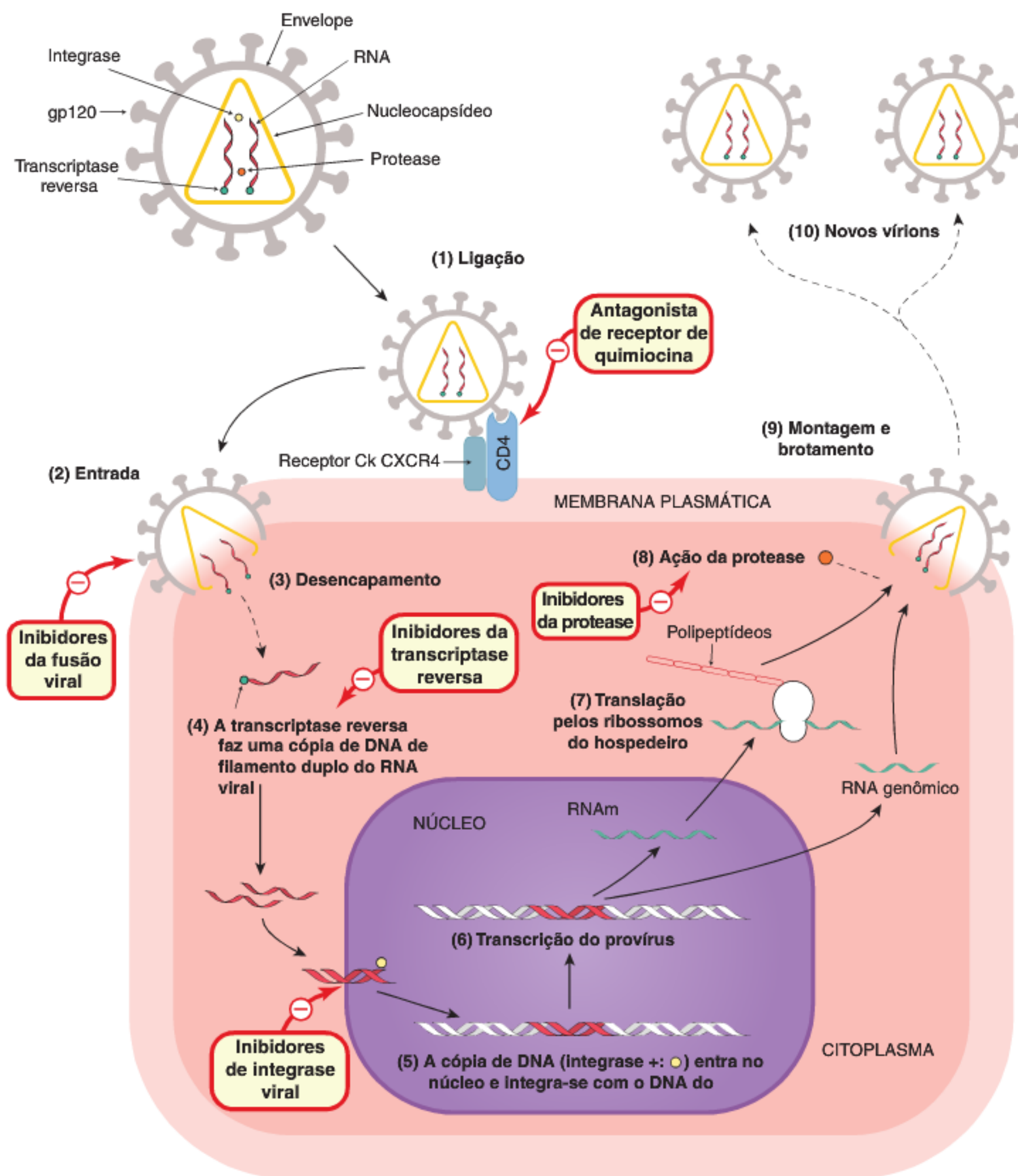


Fig. 51.3 Diagrama esquemático de infecção de uma célula T CD4⁺ por um vírion HIV, com os locais de ação das duas classes principais de fármacos anti-HIV. São mostradas as 10 etapas da infecção pelo HIV, desde a ligação com a célula até a liberação de novos vírions. O vírus usa o correceptor CD4 e o receptor de quimiocina (ck) CCR5/CXCR4 como locais de ligação para facilitar a entrada na célula, onde ele se incorpora ao DNA do hospedeiro (etapas 1-5). Quando a transcrição ocorre (etapa 6), a própria célula T é ativada e o fator nuclear de transcrição κ B inicia a transcrição tanto do DNA da célula do hospedeiro quanto do DNA do provírus. Uma protease viral cliva os polipeptídeos virais nascentes (etapas 7 e 8) nas proteínas e enzimas estruturais (integrase, transcriptase reversa, protease) para o novo vírion. Os novos vírions são montados e liberados das células, iniciando nova fase de infecção (etapas 9 e 10). Os locais de ação dos fármacos anti-HIV atualmente usados estão assinalados.

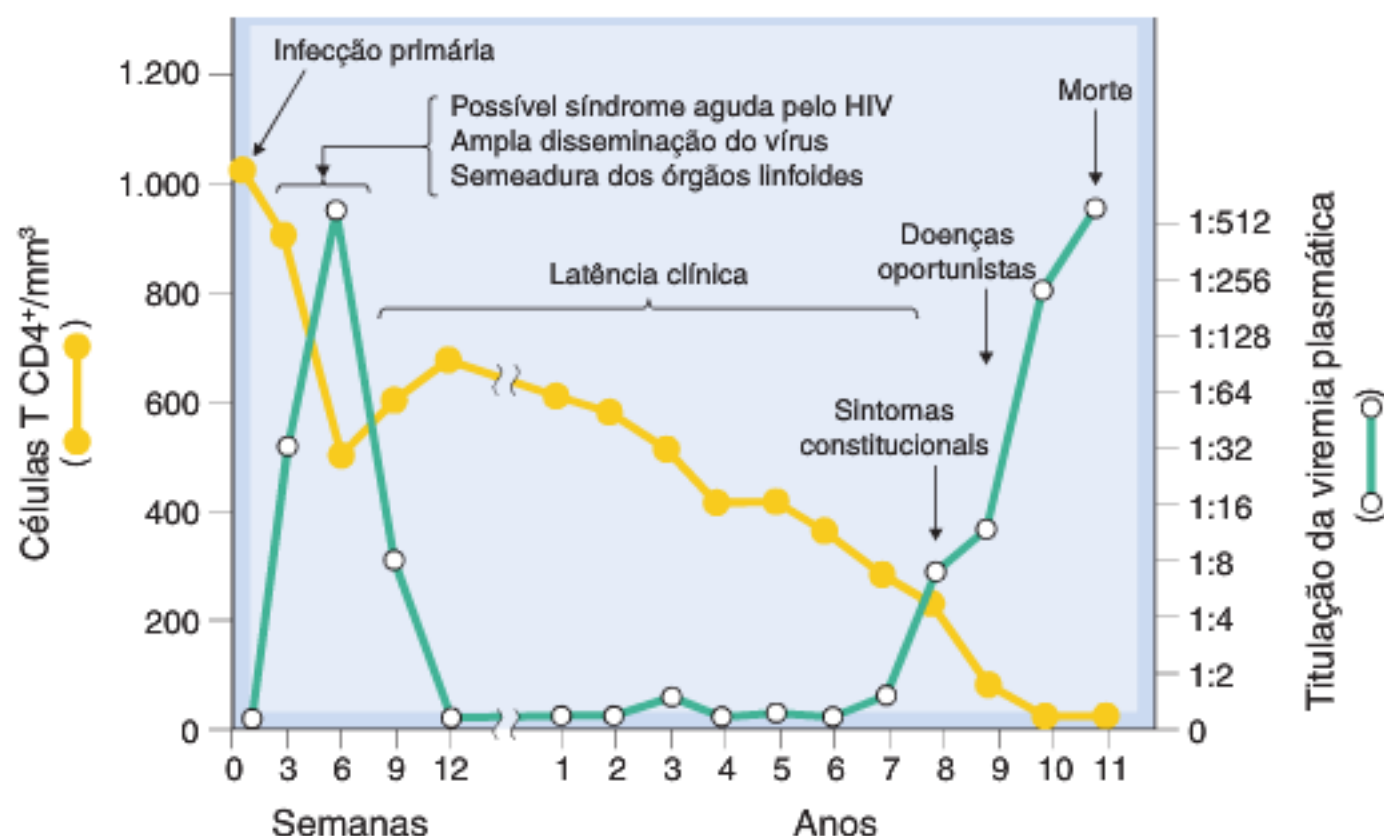


Fig. 51.4 Esboço esquemático da evolução da infecção pelo HIV.

A titulação da célula T CD4⁺ é frequentemente expressa como células/mm³. (Adaptado de Pantaleo et al., 1993 N Engl J Med 328: 327-335.)

meia-vida intracelular do trifosfato ativo é de 3 horas. A concentração no líquido cefalorraquidiano (LCR) é de 65% do nível plasmático. Quimicamente, a zidovudina é um análogo da timidina. A maior parte do fármaco é metabolizada em glicuronídeo inativo no fígado, sendo apenas 20% da forma ativa eliminada na urina.

Em razão de sua rápida mutação, o vírus é um alvo constantemente em movimento, e desenvolve-se resistência com o uso por longo prazo de zidovudina, particularmente na doença em estágio final. Além disso, as cepas resistentes podem ser transferidas entre indivíduos. Outros fatores que estão subordinados à perda de eficácia do fármaco são a diminuição da ativação da zidovudina para o trifosfato e o aumento da carga viral enquanto a redução da resposta imunológica do hospedeiro diminui.

Os efeitos adversos incluem alterações gastrointestinais (p. ex., náusea, êmese, dor abdominal), alterações sanguíneas (algumas vezes anemia ou neutropenia) e efeitos sobre o SNC (p. ex., insônia, tontura, cefaleia), assim como o risco de acidose láctica em alguns pacientes, os quais são compartilhados por esse grupo inteiro de fármacos, de maior ou menor amplitude.

Atualmente, outros fármacos desse grupo já estão aprovados, incluindo **abacavir**, **adefovir dipivoxil**, **didanosina**, **entricitabina**, **entecavir**, **lamivudina**, **estavudina**, **telbivudina** e **tenofovir**.

INIBIDORES NÃO NUCLEOSÍDICOS DA TRANSCRIPTASE REVERSA

Os inibidores não nucleosídicos da transcriptase reversa são compostos quimicamente diversos, que se ligam à enzima transcriptase reversa próximo ao local catalítico e a inativam. A maioria dos inibidores não nucleosídicos da transcriptase reversa são também indutores, substratos ou inibidores, em graus variados, das enzimas hepáticas do grupo citocromo P450 (Cap. 9). Os fármacos atualmente disponíveis são a **nevirapina** e o **efavirenz**.

A **nevirapina** tem boa biodisponibilidade oral e penetra no LCR. Ela é metabolizada no fígado, e o metabólito é eliminado na urina. A nevirapina pode evitar a transmissão mãe-bebê do HIV se administrada à gestante e ao neonato.

O **efavirenz** é administrado oralmente, uma vez ao dia, em razão da sua meia-vida plasmática (~50 h). Ele está 99% ligado à albumina plasmática, e sua concentração no LCR é

de ~1% da plasmática. Entretanto, seus principais efeitos adversos são insônia, pesadelos e, algumas vezes, sintomas psicóticos. Também é teratogênico se utilizado no início da gravidez.

Os efeitos adversos comuns a ambos os fármacos incluem exantema (comum), assim como uma gama de outros sintomas (Tabela 51.2).

INIBIDORES DA PROTEASE

Nas infecções pelo HIV, e em muitas outras infecções virais, o RNAm transcrito a partir do provírus é traduzido em duas **poliproteínas** bioquimicamente inertes. Uma protease específica do vírus, então, converte as poliproteínas em várias proteínas estruturais e funcionais pela clivagem nas posições apropriadas (Fig. 51.3). Dado que essa protease não ocorre no hospedeiro, ela é alvo útil para a intervenção quimiote-rápica. Os inibidores da protease específica do HIV ligam-se ao local onde a clivagem ocorre, e seu uso, em combinação com os inibidores da transcriptase reversa, transformou o tratamento da AIDS. Exemplos atuais de inibidores da protease são mostrados na Tabela 51.2 e exemplificados por vários fármacos, tais como **amprenavir**, **atazanavir**, **darunavir**, **fosamprenavir** (pró-fármaco do amprenavir), **indinavir**, **lopinavir**, **nelfinavir**, **ritonavir**, **saquinavir** e **timpranavir**.

O **ritonavir**, um exemplo típico, liga-se às, e portanto inativa as, proteases do HIV-1 ou HIV-2. Geralmente, é utilizado em combinação com outro inibidor de protease (p. ex., **lopinavir**), pois assim potencializa a sua ação. O ritonavir é administrado oralmente, em geral, duas vezes ao dia. É comum começar com dosagem baixa e aumentá-la gradualmente até a dosagem máxima em período de poucos dias.

A meia-vida plasmática do ritonavir varia entre 3-5 horas, porém a absorção oral pode ser retardada na presença de alimentos. O fármaco é eliminado, principalmente (> 80%), nas fezes, mas 10% são eliminados na urina. O principal metabólito corresponde a aproximadamente um terço de todo fármaco eliminado.

Os efeitos adversos que são compartilhados pelos integrantes desse grupo incluem alterações gastrointestinais (p. ex., náusea, êmese, dor abdominal), alterações sanguíneas (às vezes anemia ou neutropenia) e efeitos sobre o SNC (p. ex., insônia, tontura, cefaleia), assim como risco de hiperglicemia.

Tabela 51.2 Fármacos antivirais

Tipo	Fármaco	Indicação terapêutica comum	Principais efeitos adversos
Inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa	Abacavir, didanosina, entricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir, zidovudina	Principalmente HIV, geralmente em combinação com outros antirretrovirais A lamivudina também é utilizada para o tratamento de hepatite	Múltiplos efeitos, incluindo: alterações GI; sobre o SNC e efeitos relacionados; musculatura esquelética e efeitos dermatológicos; alterações sanguíneas; efeitos metabólicos, incluindo pancreatite, lesão hepática, acidose láctica e lipodistrofia
	Adefovir dipivoxil, entecavir, telbivudina	Hepatite B	
Inibidores não nucleosídicos da transcriptase reversa	Efavirenz, nevirapina	HIV, geralmente em combinação com outros antirretrovirais	Múltiplos efeitos, incluindo: efeitos dermatológicos; alterações GI; sobre o SNC e efeitos relacionados; musculatura esquelética e efeitos hematológicos; efeitos metabólicos incluindo pancreatite, lesão hepática, acidose láctica e lipodistrofia. O efavirenz é teratogênico
Inibidores de protease	Amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, timpranavir	HIV, geralmente em combinação com outros antirretrovirais	Múltiplos efeitos, incluindo: alterações GI; sobre o SNC e efeitos relacionados; musculatura esquelética e efeitos dermatológicos; alterações sanguíneas; efeitos metabólicos, incluindo pancreatite, lesão hepática e lipodistrofia
Inibidores da DNA-polimerase viral	Cidofovir, foscarnete, ganciclovir, valganciclovir	Citomegalovírus	Nefrotoxicidade, alterações sanguíneas, problemas oculares
	Aciclovir, fanciclovir, idoxuridina, penciclovir, valaciclovir	Herpes	Principalmente alterações GI e dermatológicas
Inibidor da fusão do HIV às células hospedeiras	Enfurvitida	HIV, geralmente em combinação com outros antirretrovirais	Efeitos sobre o SNC, metabolismo e GI
Inibidores da desmontagem do revestimento viral e inibidores da neuraminidase	Amantadina	Influenza A	Alterações GI, efeitos sobre o SNC
	Oseltamivir	Influenza A e B	Alterações GI, cefaleia
	Zanamivir		Broncoespasmo (raro)
Inibidor de integrase	Raltegravir	HIV (refratário a outros tratamentos)	Principalmente alterações GI e metabólicas
Antagonista de receptor de quimiocina (CCR5)	Maviroque	HIV (dependente de CCR5)	Principalmente alterações GI e sobre o SNC
Biofármacos e imunomoduladores	Interferona- α , interferona- α peguilada	Hepatite B e C	Sintomas de gripe, anorexia e fadiga
	Ribavirina, palivizumabe	Vírus sincicial respiratório	Febre, alguns efeitos GI
	Inosina pranobex	Herpes	Hiperuricemia, efeitos GI

SNC, sistema nervoso central; GI, gastrointestinal.

INIBIDORES DA DNA-POLIMERASE

Aciclovir

A era do tratamento antiviral seletivo eficaz começou com o **aciclovir**, um derivado da guanossina que é típico dos fármacos desse tipo.

O aciclovir é convertido a monofosfato pela timidina quinase viral, que é muito mais efetiva em executar a fosforilação que a enzima da célula hospedeira; ela é, portanto, somente ativada adequadamente nas células infectadas. As quinases da célula do hospedeiro convertem então o monofosfato em trifosfato, a forma ativa que inibe a DNA-polimerase viral, interrompendo a cadeia nucleotídica. Ele é 30 vezes mais potente contra a enzima do herpesvírus do que

contra a enzima do hospedeiro. O trifosfato de aciclovir é muito rapidamente fragmentado dentro das células do hospedeiro, presumivelmente pelas fosfatases celulares. Foi relatada a resistência causada pelas modificações nos genes virais que codificam a timidina quinase ou a DNA-polimerase, e os vírus herpes simples resistentes ao aciclovir têm sido a causa de pneumonia, encefalite e infecções mucocutâneas em pacientes imunocomprometidos.

O aciclovir pode ser administrado oral, intravenosa ou topicamente. Quando é administrado por via oral, somente 20% da dose é absorvida. O fármaco é amplamente distribuído e atinge concentrações efetivas no LCR. Ele é eliminado pelos rins, parcialmente por filtração glomerular e parcialmente por secreção tubular.

Usos clínicos de fármacos para os herpesvírus (p. ex., aciclovir, fanciclovir, valaciclovir)



- Infecções por *varicela zoster* (catapora, herpes zoster):
 - via oral, nos pacientes imunocompetentes
 - via intravenosa, nos pacientes imunocomprometidos
- Infecções pelo *herpes simplex* (herpes genital, herpes mucocutâneo e encefalite herpética).
- Profilaticamente:
 - em pacientes que serão tratados com fármacos imunossupressores ou radioterapia e que correm risco de infecção pelo herpesvírus devido à reativação do vírus latente
 - em indivíduos que sofrem de recorrências frequentes de infecção genital pelos vírus herpes simples.

Os *efeitos adversos* são mínimos. A inflamação local pode ocorrer durante a injeção intravenosa se houver extravasamento da solução. A disfunção renal tem sido relatada quando o aciclovir é administrado intravenosamente; a infusão lenta reduz o risco. Podem ocorrer náusea e cefaleia e, raramente, encefalopatia.

Existem atualmente muitos outros fármacos com ação similar à do aciclovir, incluindo **cidofovir**, **fanciclovir** (um pró-fármaco do penciclovir), **ganciclovir**, **idoxuridina**, **penciclovir**, **valaciclovir** (pró-fármaco do aciclovir) e **valganciclovir** (pró-fármaco do ganciclovir). O **foscarnete** alcança o mesmo efeito através de mecanismo discretamente diferente, assim como a idoxuridina, a qual às vezes é utilizada topicamente para tratar as infecções herpéticas na pele.

INIBIDORES DE NEURAMINIDASE E INIBIDORES DE DESMONTAGEM DO CAPSÍDEO VIRAL

A neuraminidase viral é uma das três proteínas transmembrana codificadas pelo genoma do vírus influenza. A infecção por esses vírus RNA começa com a ligação da hemaglutinina viral aos resíduos do ácido neuramínico (siálico) nas células do hospedeiro. A partícula viral, então, entra na célula por processo endocítico. O endossomo é acidificado após o influxo de H^+ através de uma outra proteína viral, o *canal iônico M2*. Isso facilita a desmontagem da estrutura viral, permitindo que o RNA entre no núcleo do hospedeiro, iniciando assim uma etapa de replicação viral. Os vírions recém-replicados escapam da célula do hospedeiro por brotamento através da membrana celular. Isso é promovido pela neuraminidase viral através da ruptura das ligações entre a capa de partículas e o ácido siálico do hospedeiro. A neuraminidase viral faz isso pela alteração das ligações entre a capa viral e o ácido siálico do hospedeiro.

Os inibidores de neuraminidase **zanamivir** e **oseltamivir** são ativos contra os vírus influenza A e B, e estão licenciados para uso nos estágios iniciais da infecção, ou quando o uso da vacina é impossível. O zanamivir está disponível como pó para inalação, e o oseltamivir, como preparação oral. No momento em que escrevo, os governos em todo o mundo estão estocando esse fármaco na expectativa de que ele mitigará antecipadamente os efeitos de possível gripe “suína” (*H1N1) pandêmica.

Os *efeitos adversos* de ambos incluem sintomas gastrintestinais (náusea, vômito, dispepsia e diarreia), porém estes são menos frequentes e graves na preparação para inalação.

A **amantadina**,² fármaco bastante antigo (1966) e raramente recomendado hoje, bloqueia efetivamente os canais iônicos M2, inibindo assim a reorganização viral. Ela é ativa sobre o vírus influenza A (um vírus de RNA), porém não possui ação sobre o vírus influenza B. A **rimantadina**, com relação muito próxima, possui efeitos similares.

Administrada oralmente, a amantadina é bem absorvida, atinge elevados níveis nas secreções (p. ex., saliva) e a maior parte é eliminada inalterada através do rim. É possível a administração na forma aerossol.

Os *efeitos adversos* são relativamente infrequentes, ocorrendo em 5%-10% dos pacientes, e não são graves. Tonturas, insônia e fala arrastada são os mais comuns.

FÁRMACOS QUE ATUAM POR OUTROS MECANISMOS

A **enfuvirtida** inibe a fusão do HIV com a célula hospedeira. O fármaco geralmente é administrado através de injeção subcutânea, em combinação com outros, para o tratamento de infecções causadas pelo HIV quando a resistência se torna um problema ou quando o paciente é intolerante a algum outro fármaco antirretroviral.

Os *efeitos adversos* incluem sintomas semelhantes aos da gripe, efeitos centrais como cefaleia, tontura, alterações de humor, efeitos gastrintestinais e, algumas vezes, reações de hipersensibilidade.

O **ratelgravir** atua inibindo a integrase do HIV, a enzima que integra o DNA viral ao genoma do hospedeiro durante a formação do provírus. É utilizado para o tratamento de infecções causadas pelo HIV como parte da terapia combinada, e é geralmente reservado para casos cujo vírus é resistente a outros agentes antirretrovirais.

O **maraviroque** é antagonista do receptor de quimiocina — um novo conceito na terapia contra o HIV (Dhami *et al.*, 2009) e é o único fármaco desse tipo atualmente disponível.

Os CCR5, juntamente com CXCR4, são os receptores de quimiocinas presentes na superfície celular que são sequestrados por algumas cepas de HIV para ter acesso ao interior da célula hospedeira. Em pacientes que se mostraram ancoradouros de cepas de “R5”, o maraviroque pode ser utilizado, em combinação com fármacos antirretrovirais mais convencionais. No Reino Unido, atualmente seu uso é restrito. Um composto semelhante, o **vicriviroque**, está em desenvolvimento clínico.

FÁRMACOS ANTIVIRAIS BIOFARMACOLÓGICOS

Os biofármacos que foram usados para a luta contra as infecções virais incluem as preparações com imunoglobulina, interferonas (IFNs) e anticorpos monoclonais.

Imunoglobulina

As imunoglobulinas contêm anticorpos contra vários vírus presentes na população. Os anticorpos são direcionados contra o envelope viral e podem “neutralizar” alguns vírus e evitar sua ligação com as células do hospedeiro. Se usadas no início dos sinais e sintomas, elas podem atenuar ou evitar o sarampo, a hepatite infecciosa, a rubéola, a raiva ou a poliomielite. A globulina **hiperimune**, específica sobre alguns vírus, é usada na hepatite B, varicela-zóster e raiva.

Palivisumabe

Relacionado em termos de seu mecanismo de ação com as imunoglobulinas está o **palivisumabe**, anticorpo monoclonal (Caps. 17 e 59) direcionado contra uma glicoproteína na superfície do vírus sincicial respiratório. Ele é usado (através de injeção intramuscular) nos lactentes para evitar a infecção por esse microrganismo.

²Também usada por seus efeitos levemente benéficos na doença de Parkinson (Cap. 39).

Interferonas

As interferonas são uma família de proteínas indutíveis sintetizadas pelas células dos mamíferos e já produzidas comercialmente, usando-se a tecnologia do DNA recombinante. Há pelo menos três tipos, α , β e γ , constituindo uma família de hormônios envolvidos no crescimento e na regulação celular, com modulação das respostas imunológicas. A IFN- γ , denominada *interferona imunológica*, é produzida principalmente pelos linfócitos T, como parte de resposta imunológica contra antígenos virais e não virais, estes últimos incluindo as bactérias e seus metabólitos, riquetsias, protozoários, polissacarídeos fúngicos e uma variedade de substâncias químicas poliméricas, além de outras citocinas. As IFN- α e IFN- β são produzidas pelos linfócitos B e T, pelos macrófagos e pelos fibroblastos em resposta à presença de vírus e de citocinas. As ações gerais das IFNs estão descritas brevemente no Capítulo 17.

As IFNs ligam-se a receptores gangliosídicos específicos nas membranas celulares do hospedeiro. Elas induzem, nos ribossomos das células do hospedeiro, a produção de enzimas que inibem a translação do RNAm nas proteínas virais, interrompendo assim a replicação viral. Elas possuem amplo espectro de ação e inibem a replicação da maioria dos vírus *in vitro*.

Administradas intravenosamente, as IFNs possuem meia-vida de 2-4 horas. Elas não cruzam a barreira hematoencefálica.

A *interferona- α -2a* é usada no tratamento das infecções por hepatite B e nos sarcomas de Kaposi relacionados com a AIDS; a *IFN- α -2b* é usada na hepatite C. Há relatos de que as IFNs podem evitar a reativação dos vírus herpes simples após a secção da raiz do trigêmeo em animais e podem evitar a disseminação do herpes-zóster nos pacientes portadores de câncer. As preparações de IFNs conjugadas com o polietilenoglicol (IFNs pegilados) possuem tempo de vida mais prolongado na circulação.

Os *efeitos adversos* são comuns e incluem febre, lassidão, cefaleia e mialgia. As injeções repetidas causam mal-estar crônico. Depressão da medula óssea, erupções cutâneas, alopecia e alterações nas funções cardiovascular, tireoidiana e hepática também podem ocorrer.

OUTROS AGENTES

Os imunomoduladores são fármacos que atuam pela moderação da resposta imunológica aos vírus ou usam mecanismo imunológico para transformar um vírus, ou outro microorganismo, em alvo. A *inosina pranobex* pode interferir na síntese de ácido nucleico viral, porém também possui ações imunopotencializadoras no hospedeiro. Ela, algumas vezes, é usada para tratar as infecções herpéticas nos tecidos mucosos ou pele.

A *tribavirina* é um nucleosídeo sintético, com estrutura semelhante à da guanosina. Acredita-se que ela atue alterando os reservatórios dos nucleotídeos virais ou interferindo na síntese do RNAm viral. Enquanto inibe ampla gama de vírus de DNA e RNA, incluindo muitos que afetam as vias aéreas inferiores, tem sido usada principalmente na forma em aerossol ou comprimido para tratar as infecções pelo *vírus sincicial respiratório* (paramixovírus de RNA). Ela também se mostrou efetiva na hepatite C, na febre de Lassa, (infecção extremamente grave por *arenavírus*). Quando administrada prontamente nas vítimas dessa última doença, ela reduziu para 9% a taxa de mortalidade prévia de 76%.

TRATAMENTO COMBINADO PARA O HIV

Duas classes principais de antivirais são usadas para tratar o HIV: os inibidores da transcriptase reversa e os inibidores de protease. Como eles possuem diferentes mecanismos de ação (Fig. 51.3), podem efetivamente ser utilizados em combinações, e essa técnica melhorou acentuadamente o prog-

Fármacos antivirais



A maioria dos fármacos antivirais localiza-se nos seguintes grupos:

- *Análogos dos nucleosídeos* que inibem a enzima transcriptase reversa viral, impedindo a replicação (p. ex., **lamivudina**, **zidovudina**)
- *Análogos não nucleosídicos* que possuem o mesmo efeito (p. ex., **efavirenz**)
- *Inibidores de proteases* que impedem o processamento da proteína viral (p. ex., **saquinavir**, **indinavir**)
- *Inibidores da DNA-polimerase viral* que impedem a replicação (p. ex., **aciclovir**, **fanciclovir**)
- *Inibidores da desmontagem da cápsula viral* (p. ex., **amantadina**)
- *Inibidores da neuraminidase* que impedem que o vírus escape das células infectadas (p. ex., **oseltamivir**)
- *Inibidores da integrase do HIV* que impedem a incorporação do DNA viral ao genoma do hospedeiro (**raltegravir**).
- *Inibidores da entrada viral* bloqueiam o uso de receptores presentes na superfície da célula hospedeira que poderiam ser utilizados como pontos de entrada pelos vírus (**maviroque**).
- *Imunomoduladores* que reforçam as defesas do hospedeiro (p. ex., interferonas e **inosina pranobex**)
- *Imunoglobulina e preparações relacionadas* que contêm os anticorpos que neutralizam vários vírus.

nóstico da doença. O tratamento combinado é conhecido como HAART (do inglês, *highly active antiretroviral therapy*, tratamento antirretroviral altamente ativo). Uma combinação de HAART típica de três a quatro fármacos envolve dois inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa com um inibidor não nucleosídico da transcriptase reversa ou com um ou dois inibidores de protease.

Usando-se um protocolo de HAART, a replicação do HIV é inibida, a presença no plasma do RNA do HIV é reduzida a níveis não detectáveis, e a sobrevida do paciente é enormemente prolongada. Porém, o esquema é complexo e possui muitos efeitos adversos. A aderência é difícil e é necessário o tratamento por toda a vida. O vírus não é erradicado, porém permanece latente no genoma do hospedeiro das células T de memória, pronto para ser reativado se o tratamento for interrompido.

Interações adversas podem ocorrer entre os fármacos componentes das combinações de HAART, e pode haver variações interindividuais na absorção. Alguns fármacos penetram pouco no cérebro, e isso pode levar à proliferação local do vírus. No momento, não há resistência cruzada entre os três grupos de fármacos, mas é necessário ter em mente que o vírus possui grande taxa de mutação — de forma que a resistência pode ser um problema no futuro. O vírus da AIDS certamente ainda não foi vencido. Mesmo com o total cumprimento — o qual não é alcançado por períodos longos, devido à complexidade do esquema terapêutico e de seus efeitos adversos — o vírus somente pode ser mantido paralisado (“em cheque”), mas não eliminado.

A escolha dos fármacos para tratar mulheres grávidas ou em amamentação é bastante difícil. Os objetivos principais são evitar lesão no feto e prevenir a transmissão da doença para o neonato. O tratamento isolado com a zidovudina é frequentemente usado nesses casos. Outra área que requer

Fármacos para as infecções pelo HIV



- Inibidores da transcriptase reversa (ITRs):
 - Os *ITRs nucleosídicos* são fosforilados pelas enzimas da célula do hospedeiro para gerar o 5'-trifosfato, que compete com os trifosfatos celulares equivalentes do hospedeiro, os quais são os substratos essenciais para a formação do DNA proviral pela transcriptase reversa viral (os exemplos são a **zidovudina** e o **abacavir**); eles são usados em combinação com os inibidores de protease.
 - Os *ITRs não nucleosídicos* são compostos quimicamente diversos que se ligam à transcriptase reversa próximo ao local catalítico e a desnaturam; um exemplo é a **nevirapina**.
- Os inibidores de protease inibem a clivagem da proteína viral nascente nas proteínas funcionais e estruturais. Eles são frequentemente usados em combinação com os inibidores da transcriptase reversa. Um exemplo é o **saquinavir**.
- O tratamento combinado é essencial no tratamento do HIV; este caracteristicamente compreende dois ITRs nucleosídicos com um ITR não nucleosídico ou com um ou dois inibidores de protease de protease. Outros fármacos como o inibidor de integrase do HIV **raltegravir**, o antagonista de receptores de quimiocinas **maviroque** e o inibidor de fusão do HIV **enfuvirtida** também pode ser utilizados nesses esquemas de combinações terapêuticas..

consideração especial é a profilaxia para indivíduos que podem ter sido expostos ao vírus acidentalmente. Diretrizes específicas foram desenvolvidas para esses casos, porém elas estão além do escopo deste capítulo.

Outros fármacos como a **enfuvirtida**, **maviroque** e **raltegravir** são usados em esquemas terapêuticos combinados e raramente são utilizados sozinhos.

PERSPECTIVAS PARA NOVOS FÁRMACOS ANTIVIRAIS

No começo dos anos de 1990, havia somente cinco fármacos disponíveis para tratar as infecções virais; 20 anos depois, esse número aumentou em 10 vezes. Novas estratégias — baseadas na compreensão crescente da biologia dos vírus

Tratamento do HIV/AIDS



O consenso atual no uso do tratamento retroviral na AIDS emergiu com base nos seguintes princípios:

- Monitorar a carga viral plasmática e a contagem de células CD4⁺
- Iniciar o tratamento antes que a imunodeficiência se torne evidente
- Visar reduzir a concentração viral plasmática tanto quanto possível e pelo maior tempo possível
- Usar a combinação de pelo menos três fármacos (p. ex., dois inibidores da transcriptase reversa e um inibidor de protease)
- Mudar para um novo esquema se a concentração viral plasmática aumentar.

patogênicos e da sua ação sobre e dentro da célula do hospedeiro — podem, certamente, se vigorosamente implementadas, possuir potencial para atingir os vírus causadores da maioria das doenças virais (de Clercq, 2002). Um exemplo é a recente introdução de fármacos que impedem que o CCR5 funcione como uma porta de entrada para o HIV. Trabalhos estão sendo realizados para desenvolver inibidores de CXCR4 com propósitos semelhantes, assim como existem outros enfoques para interromper essa função do CCR5 (revisado por Dhami *et al.*, 2009).

Todavia, a arma derradeira na luta contra os vírus é a vacinação. Ela provou ser altamente efetiva no passado contra doenças tais como a pólio e a varíola, e mais recentemente contra a influenza (ambos os tipos) e a contra a hepatite B. Contudo, embora não houvesse falta de candidatos à vacina (umas 40 foram testadas em milhares de voluntários), a perspectiva de uma vacina contra o HIV (e infelizmente contra muitos outros vírus) ainda parece bastante distante. Parte do problema é o *desvio antigênico*, um processo pelo qual o vírus muta, apresentando assim estruturas antigênicas diferentes e minimizando as possibilidades de resposta imunológica efetiva e duradoura ou da produção de uma vacina. O caminho a seguir não está totalmente claro, porém o problema estimulou a pesquisa da interface entre o sistema imune inato e adaptativo na busca para melhorar a eficácia do modelo de vacina. Todo o problema das vacinas do HIV é assunto de numerosas revisões (Girard *et al.*, 2006; Kaufman & Barouch, 2009; Rhee & Barouch, 2009).

REFERÊNCIAS E LEITURA ADICIONAL

Infecções virais em geral

- Hanazaki, K., 2004. Antiviral therapy for chronic hepatitis B: a review. *Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy* 3, 63–70. (Revê o uso da IFN e da lamivudina, de modo isolado ou combinado, no tratamento dessa infecção viral)
- Lauer, G.M., Walker, B.D., 2001. Hepatitis C virus infection. *N. Engl. J. Med.* 345, 41–52. (Revisão abrangente da patogênese, das características clínicas, da história natural e do tratamento da infecção pelo vírus da hepatite C)
- Lee, W.M., 1997. Hepatitis B virus infection. *N. Engl. J. Med.* 337, 1733–1746. (Abordagem detalhada da epidemiologia e patogênese da hepatite B, do ciclo de vida do vírus no hospedeiro humano e do tratamento da doença)
- Schmidt, A.C., 2004. Antiviral therapy for influenza: a clinical and economic comparative review. *Drugs* 64, 2031–2046. (Uma revisão útil da biologia da gripe, juntamente com uma ampla avaliação dos tratamentos farmacológicos, seus mecanismos de ação e custos econômicos)

- Whitley, R.J., Roizman, B., 2001. Herpes simplex virus infections. *Lancet* 357, 1513–1518. (Uma revisão concisa do ciclo de duplicação do vírus, da patogênese das infecções causadas pelo vírus do herpes simples e do tratamento dessa doença)

Infecções por HIV

- Barber, D.L., Wherry, E.J., Masopust, D. *et al.*, 2006. Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection. *Nature* 439, 682–687. (Trata de um potencial mecanismo por meio do qual a exaustão das células T pode ser revertida)
- Jansen, C.A., Piriou, E., Bronke, C., *et al.*, 2004. Characterisation of virus-specific CD8(+) effector T cells in the course of HIV-1 infection: longitudinal analyses in slow and rapid progressors. *Clin. Immunol.* 11, 299–309.
- Mindel, A., Tenant-Flowers, M., 2001. Natural history and management of early HIV infection. *Br. Med. J.* 322, 1290–1293. (Uma revisão clínica que trata da atual classificação da doença causada pelo HIV, das

manifestações clínicas da infecção primária pelo HIV e do tratamento geral dos pacientes com HIV)

Norris, P.J., Moffett, H.F., Brander, C., et al., 2004. Fine specificity and cross-clade reactivity of HIV type 1 Gag-specific CD4⁺ T cells. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 20, 315–325.

Mecanismos da reação viral a processos imunológicos e resistência a fármacos

Murphy, P.M., 2001. Viral exploitation and subversion of the immune system through chemokine mimicry. *Nat. Immunol.* 2, 116–122. (Excelente descrição da interação vírus-sistema imunológico)

Tortorella, D., Gewurz, B.E., Furman, M.H., et al., 2000. Viral subversion of the immune system. *Annu. Rev. Immunol.* 18, 861–926. (Uma revisão abrangente e clara dos vários mecanismos por meio dos quais os vírus escapam da detecção e destruição pelo sistema imunológico do hospedeiro)

Defesa imunológica contra a agressão virótica

Levy, J.A., 2001. The importance of the innate immune system in controlling HIV infection and disease. *Trends Immunol.* 22, 312–316. (Ressalta o papel da imunidade inata na resposta ao HIV; exposição clara dos diversos componentes dos sistemas imunes inato e adaptativo, bem como do papel da resposta mediada pelas células T CD8⁺ não citotóxicas ao HIV)

Schutze, N., 2004. siRNA technology. *Mol. Cell. Endocrinol.* 213, 115–119. (Um artigo que explica o conceito de RNAsi)

Mecanismos de ação dos fármacos antivirais

Balfour, H.H., 1999. Antiviral drugs. *N. Engl. J. Med.* 340, 1255–1268. (Uma excelente e abrangente revisão dos agentes antivirais diferentes daqueles utilizados no tratamento da infecção pelo HIV; descreve seus mecanismos de ação, efeitos adversos e usos clínicos)

de Clercq, E., 2002. Strategies in the design of antiviral drugs. *Nat. Rev. Drug Discov.* 1, 13–24. (Artigo extraordinário que descreve a lógica por trás das estratégias atuais e futuras para o desenvolvimento de fármacos antivirais)

Flexner, C., 1998. HIV-protease inhibitors. *N. Engl. J. Med.* 338, 1281–1292. (Excelente e abrangente revisão que trata dos mecanismos de ação, das propriedades clínicas e farmacocinéticas, da potencial resistência aos fármacos e do possível fracasso do tratamento)

Gubareva, L., Kaiser, L., Hayden, F.G., 2000. Influenza virus neuraminidase inhibitors. *Lancet* 355, 827–835. (Abordagem admirável desse tema; resumo de fácil compreensão e diagramas claros do vírus da gripe e de seu ciclo de duplicação; descrição da estrutura e ação do zanamivir e oseltamivir, da resistência a esses fármacos, dos aspectos farmacocinéticos relevantes e da eficácia clínica)

Tratamento combinado para HIV

Flexner, C., 2000. Dual protease inhibitor therapy in HIV-infected patients: pharmacologic rationale and clinical benefits. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 40, 649–674. (Revisão que ressalta as interações entre os inibidores de proteases específicas e os potenciais benefícios e desvantagens da terapia dupla)

Richman, D.D., 2001. HIV chemotherapy. *Nature* 410, 995–1001. (Artigo extraordinário; trata da patogênese e da história natural da infecção pelo HIV e do impacto sobre a dinâmica viral e a função imunológica da terapia antirretroviral; discute os principais fármacos antirretrovirais, a resistência do HIV aos fármacos e os alvos para os novos fármacos; excelentes figuras e referências muito abrangentes)

Weller, I.V.D., Williams, I.G., 2001. Antiretroviral drugs. *Br. Med. J.* 322, 1410–1412. (Parte de uma série do periódico *British Medical Journal* que traz o ABC da AIDS; abordagem clara e sucinta dos esquemas antirretrovirais e uma lista dos alvos potenciais para o desenvolvimento de novos fármacos)

Novas condutas terapêuticas com fármacos antivirais

Barik, S., 2004. Control of nonsegmented negative-strand RNA virus replication by siRNA. *Virus Res.* 102, 27–35. (Artigo interessante que explica como a tecnologia do siRNA poderia ser utilizada para inibir a duplicação viral)

Dhami, H., Fritz, C.E., Gankin, B., et al., 2009. The chemokine system and CCR5 antagonists: potential in HIV treatment and other novel therapies. *J. Clin. Pharm. Ther.* 34, 147–160. (Revisão excelente e de fácil leitura sobre essa área. Diagramas úteis)

Flores-Villanueva, P.O., Hendel, H., Caillat-Zucman, S., et al., 2003. Associations of MHC ancestral haplotypes with resistance/susceptibility to AIDS disease development. *J. Immunol.* 170, 1925–1929. (Um trabalho que trata do componente hereditário da suscetibilidade e da resistência ao HIV; um pouco complexo para quem não é geneticista, mas vale o esforço)

Girard, M.P., Osmanov, S.K., Kieny, M.P., 2006. A review of vaccine research and development: the human immunodeficiency virus (HIV). *Vaccine* 24, 4062–4081. (Revisão de primeira qualidade a respeito de HIV/AIDS, das dificuldades de produzir uma vacina e de vários outros assuntos relacionados. Leitura fácil)

Kaufman, D.R., Barouch, D.H., 2009. Translational mini-review series on vaccines for HIV: T lymphocyte trafficking and vaccine-elicited mucosal immunity. *Clin. Exp. Immunol.* 157, 165–173. (Este artigo, em conjunto com o de Rhee et al. a seguir, revisa as novas pesquisas que buscam elaborar vacinas anti-HIV melhores através de um entendimento maior dos sistemas imunes inato e adaptativo. Os textos são um pouco avançados, mas sua leitura vale a pena se você tiver interesse neste tópico)

Kilby, J.M., Eron, J.J., 2003. Novel therapies based on mechanisms of HIV-1 cell entry. *N. Engl. J. Med.* 348, 2228–2238. (Excelente revisão sobre essa estratégia inovadora)

Kitabwalla, M., Ruprecht, R.M., 2002. RNA interference: a new weapon against HIV and beyond. *N. Engl. J. Med.* 347, 1364–1368. (Um artigo da série Clinical implications of basic research)

Moore, J.P., Stevenson, M., 2000. New targets for inhibitors of HIV-1 replication. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 1, 40–49. (Excelente abordagem dos estágios do ciclo de vida do vírus que poderiam ser suscetíveis a novos fármacos: fixação à célula hospedeira, fusão com a membrana, integração, função dos genes acessórios e montagem. Apresenta vários compostos químicos potencialmente promissores)

Rhee, E.G., Barouch, D.H., 2009. Translational mini-review series on vaccines for HIV: Harnessing innate immunity for HIV vaccine development. *Clin. Exp. Immunol.* 157, 174–180. (Ver acima revisão de Kaufman & Barouch)

Livros

Pisani, E., 2008. The wisdom of whores. Granta Books, London. (Não basta elaborar e criar fármacos anti-HIV – é preciso que eles estejam disponíveis para os que precisam deles. É triste saber que os países que mais necessitam desses fármacos sejam também os que mais carecem de infraestrutura desenvolvida em saúde. Este livro é singular: é ao mesmo tempo divertido e informativo, pois narra o trabalho pioneiro de uma epidemiologista em programas para HIV em países em desenvolvimento e os diversos obstáculos burocráticos e problemas que ela teve de enfrentar. Suas descrições das vítimas da pandemia da AIDS, muitas das quais, trabalhadas da “indústria do sexo”, são ao mesmo tempo engraçadas e comoventes. Há também um website em <http://www.wisdomofwhores.com/> para uma visão alternativa de muitas novidades relacionadas a HIV/AIDS. Altamente recomendável)

Recursos úteis na web

<http://www.aidsinfo.nih.gov/> (Site oficial do US National Institutes of Health sobre o HIV e a AIDS. Esse web site abrangente traz informações fidedignas e completamente atualizadas sobre cada aspecto dessa doença e de seu tratamento, inclusive dados sobre fármacos e a ação dos fármacos, bem como os resultados de ensaios clínicos recentes e os últimos avanços no desenvolvimento de uma vacina. Excelente)

<http://www.unaids.org/en/default.asp> (Site oficial do United Nations Programme sobre o HIV e a AIDS. Aborda uma grande variedade de questões, mas destaca a demografia da epidemia. Tais fotografias, mapas, slides, dados estatísticos e outros recursos que esclarecem os enormes problemas enfrentados pela comunidade internacional ao lidar com essa doença. Prepare-se para ficar estupefocado)

Fármacos antifúngicos

CONSIDERAÇÕES GERAIS

As infecções fúngicas (micoses) estão difundidas na população; elas estão geralmente associadas à pele (p. ex., “pé de atleta”) ou às membranas mucosas (p. ex., “afta”).¹ Nos climas temperados, como no Reino Unido, nas pessoas saudáveis sob todos os outros aspectos, elas são particularmente benignas, sendo mais um incômodo que uma ameaça. No entanto, elas se tornam problema mais grave quando o sistema imunológico está comprometido ou quando ganham acesso à circulação sistêmica. Quando isso ocorre, as infecções fúngicas podem ser fatais. Neste capítulo, revisaremos brevemente os tipos principais de infecções fúngicas e discutiremos os fármacos que podem ser usados para tratá-las.

FUNGOS E INFECÇÕES FÚNGICAS

Os fungos são células eucarióticas sem mobilidade. Diferentemente das plantas, eles não podem realizar fotossíntese e são de natureza parasitária. Já foram caracterizados milhares de espécies. Muitas são de importância econômica, porque são comestíveis (p. ex., cogumelos), são úteis na manufatura de outros produtos (p. ex., fermentação na fabricação de bebidas e na produção de antibióticos) ou em razão do dano que causam a outros animais, às colheitas ou aos gêneros alimentícios. Aproximadamente 50 são patogênicos aos seres humanos. Esses organismos estão presentes no meio ambiente ou podem coexistir com os seres humanos como *comensais*, sem causar nenhum risco aberto à saúde. Entretanto, desde os anos de 1970, tem havido aumento estável na incidência das infecções fúngicas sistêmicas secundárias graves. Um dos fatores contribuintes foi o uso generalizado de antibióticos de amplo espectro, que erradicou as populações bacterianas não patogênicas que normalmente competem com os fungos. Outras causas incluem a disseminação da AIDS e o uso de imunossuppressores ou agentes quimioterápicos para o câncer. O resultado foi o aumento da prevalência das *infecções oportunistas*, ou seja, infecções que raramente causam doença nos indivíduos saudáveis. As pessoas idosas, os diabéticos, as mulheres grávidas e as vítimas de queimadura estão particularmente em risco em relação às infecções fúngicas, tais como a *candidíase*. As infecções fúngicas primárias, raras em muitas partes do mundo temperado, também têm sido ultimamente encontradas com mais frequência por causa do aumento das viagens internacionais.

Os fungos clinicamente importantes podem ser classificados em quatro tipos principais, com base em suas características morfológicas e outras. É de particular significância taxonômica a presença de *hifas* — projeções filamentosas que podem entrelaçar-se para formar um *micélio* complexo, uma estrutura em forma de esteira, dando a aparência característica do mofo. Os fungos são notavelmente específicos na sua escolha da localização preferida. Os principais grupos são:

- leveduras (p. ex., *Cryptococcus neoformans*)
- fungos semelhantes à levedura, que produzem estrutura similar ao micélio (p. ex., *Candida albicans*)
- fungos filamentosos com micélio verdadeiro (p. ex., *Aspergillus fumigatus*)
- fungos “dimórficos” que, dependendo das limitações nutricionais, podem crescer tanto como leveduras quanto como fungos filamentosos (p. ex., *Histoplasma capsulatum*).

Um outro microrganismo, o *Pneumocystis carinii* (também conhecido como *P. jirovecii*), compartilha características tanto de protozoários (Cap. 53) quanto de fungos; porém, não é suscetível aos fármacos antifúngicos e não será considerado aqui, apesar de ser um patógeno oportunista importante nos pacientes com os sistemas imunológicos comprometidos (p. ex., os portadores de AIDS).

A eficácia dos fármacos varia entre os diferentes grupos fúngicos. A Tabela 52.1 dá exemplos de cada tipo de microrganismo e lista algumas das doenças causadas por esses agentes e a escolha mais comum das classes de fármacos.

As infecções fúngicas superficiais podem ser classificadas em *dermatomicoses* e *candidíase*. As dermatomicoses incluem as infecções da pele, cabelo e unhas (*onicomicose*). Elas são mais comumente causadas pelo *Trichophyton*, *Microsporum* ou *Epidermophyton*, dando origem a vários tipos de “tinhas” (não confundir com as infecções helmínticas genuínas; Cap. 54) ou *tineas*. A *Tinea capitis* afeta o couro cabeludo; a *Tinea cruris*, a virilha (“prurido na virilha”); a *Tinea pedis*, os pés (pé de atleta); e a *Tinea corporis*, o corpo. Na candidíase superficial, o organismo semelhante à levedura pode infectar as membranas mucosas da boca (“sapinho”) ou da vagina, ou a pele. As infecções bacterianas secundárias podem complicar a evolução e o tratamento dessas manifestações.

No Reino Unido, a doença fúngica *sistêmica* (ou “disseminada”) mais comum é a candidíase. Outras situações mais graves são a meningite criptocócica, a endocardite, a aspergilose pulmonar e a mucormicose rinocerebral. A aspergilose pulmonar invasiva é atualmente uma causa importante de morte em receptores de transplantes de medula óssea ou nos indivíduos com neutropenia. A colonização pelo *Aspergillus* nos pulmões do paciente com asma ou com fibrose cística pode levar a uma situação similar, denominada *aspergilose broncopulmonar alérgica*.

Em outras partes do mundo, as infecções fúngicas sistêmicas mais comuns incluem a blastomicose, a histoplasmose, a coccidiomicose e a paracoccidiomicose; estas são frequentemente infecções primárias, ou seja, elas não são secundárias à redução da função imunológica ou à alteração dos microrganismos comensais.

FÁRMACOS USADOS PARA TRATAR AS INFECÇÕES FÚNGICAS

Os agentes terapêuticos atuais podem ser amplamente classificados em dois grupos: o primeiro, os antibióticos antifúngicos que ocorrem naturalmente, como os *polienos* e as *equinocandinas*, e o segundo, os fármacos sintéticos, incluindo os *azóis* e as *pirimidinas fluoradas*. Como muitas infecções são superficiais, há inúmeras preparações tópicas. Muitos agentes antifúngicos são bastante tóxicos e, quando o trata-

¹Embora também possam “infectar” prédios e possam contribuir para a “síndrome do prédio doente”.

Tabela 52.1 Algumas infecções fúngicas comuns e sua sensibilidade a várias classes de antifúngicos

Organismo	Doença(s) principal(is)	Tratamento mais comum					
		Polienos	Equinocandinas	Azóis	Flucitosina ^a	Griseofulvina	Terbinafina
Leveduras							
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Meningite	+++	–	+	+	–	–
Fungos semelhantes à levedura							
<i>Candida albicans</i>	*Sapinho*, candidíase sistêmica	++	Raramente	++	–	–	–
Fungos filamentosos							
<i>Trichophyton</i> spp. <i>Epidermophyton floccosum</i> <i>Microsporum</i> spp.	Todos esses microrganismos causam infecções na pele e nas unhas e são referidos como tineas ou “tinha”	–	–	+++	–	+++	+++
<i>Aspergillus fumigatus</i>	Aspergilose pulmonar	++	+	+	–	–	–
Fungos dimórficos							
<i>Histoplasma capsulatum</i>	Histoplasmose	++	–	++	–	–	–
<i>Coccidioides immitis</i>	Coccidiomicose	++	–	++	–	–	–
<i>Blastomyces dermatides</i>	Blastomicose	++	–	+	–	–	–

^aGeralmente usada como adjunto da anfotericina.

mento sistêmico é necessário, esses agentes têm de ser usados frequentemente sob supervisão médica estrita.

A Figura 52.1 mostra os locais de ação dos fármacos antifúngicos comuns.

ANTIBIÓTICOS ANTIFÚNGICOS

ANFOTERICINA

A **anfotericina** (também chamada de **anfotericina B**) é uma mistura de substâncias antifúngicas derivadas de culturas de *Streptomyces*. Estruturalmente, estas são moléculas muito grandes ("macrolídeos"), que pertencem ao grupo poliênico dos agentes antifúngicos.

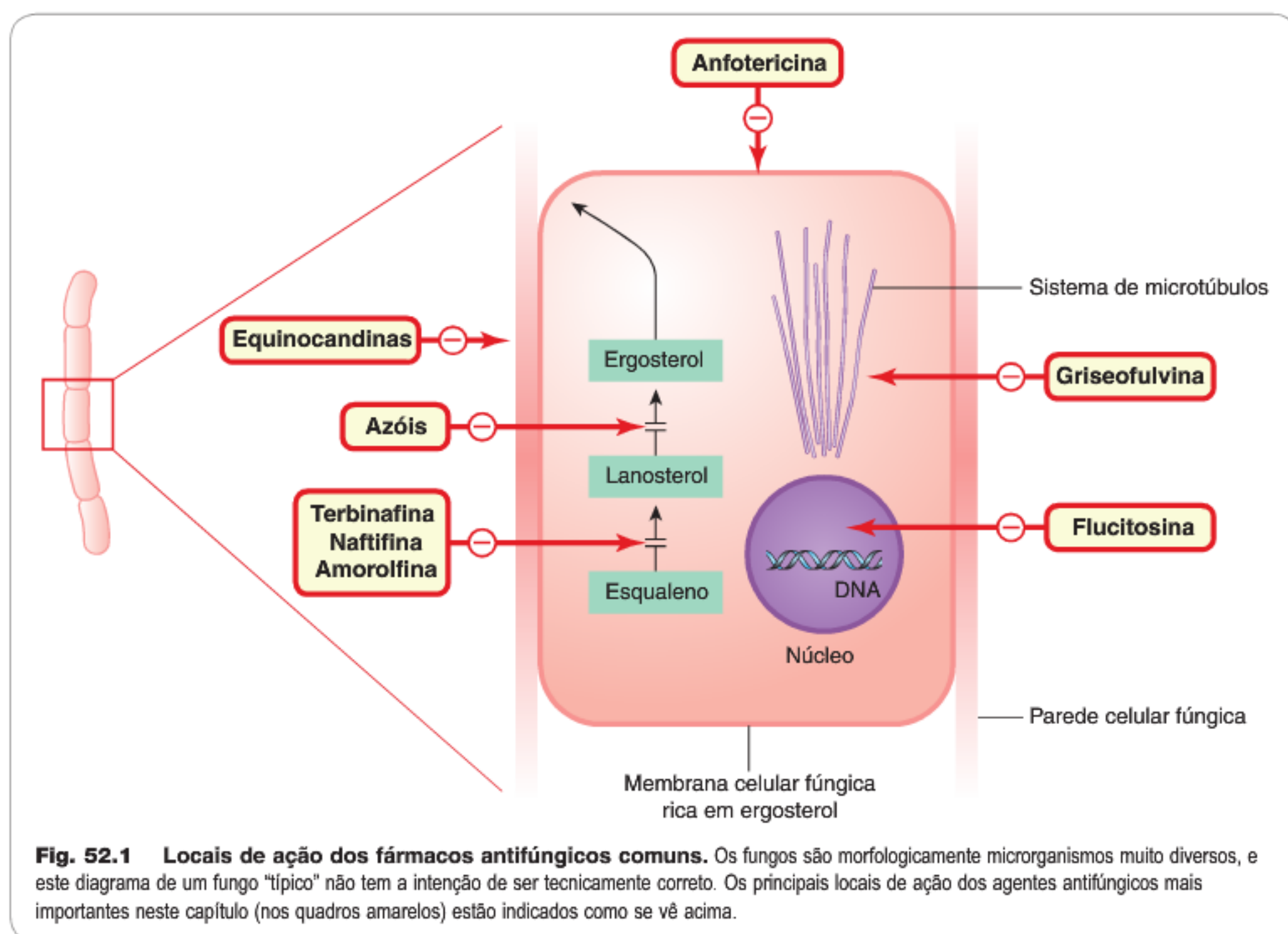
Como outros antibióticos poliênicos (Cap. 50), o local da ação da anfotericina são as membranas celulares fúngicas, onde ela interfere na permeabilidade e nas funções de transporte. Sua propriedade mais importante é provavelmente sua capacidade de formar grandes poros na membrana. O centro hidrofílico da molécula cria um canal iônico transmembrana, causando alterações graves no equilíbrio iônico, incluindo a perda de K⁺ intracelular. A anfotericina possui ação seletiva, ligando-se avidamente às membranas dos fungos e de alguns protozoários, menos avidamente às células dos mamíferos e não se ligando de forma alguma às bactérias. A base dessa especificidade relativa é a grande avidez do fármaco pelo *ergosterol*, um esteroide da membrana fúngica que não é encontrado nas células animais (onde o colesterol é o principal esteroide). A anfotericina é ativa contra

a maioria dos fungos e das leveduras, e é o padrão-ouro para o tratamento das infecções disseminadas causadas por vários microrganismos, incluindo *Aspergillus* e *Candida*. A anfotericina também reforça o efeito antifúngico da **flucitosina** (ver adiante), oferecendo combinação sinérgica útil.

Aspectos farmacocinéticos

A anfotericina é muito pouco absorvida quando administrada oralmente, e essa via é usada apenas para o tratamento das infecções fúngicas do trato gastrointestinal superior. Ela pode ser usada topicamente, porém para as infecções sistêmicas é geralmente administrada por injeção intravenosa lenta, formando complexos com lipossomos ou com outras preparações contendo lipídeos. Isso melhora a farmacocinética e reduz o peso considerável dos efeitos adversos. Os lipossomos de circulação prolongada ou os chamados lipossomos "furtivos" contendo anfotericina têm sido usados com bons resultados.

A anfotericina está muito fortemente ligada à proteína. Ela penetra pouco nos tecidos e nas membranas (tais como a barreira hematoencefálica), embora seja encontrada em concentrações bastante elevadas nos exsudatos inflamatórios e possa atravessar a barreira hematoencefálica mais prontamente quando as meninges estão inflamadas, e a anfotericina intravenosa é usada com a flucitosina para tratar a meningite criptocócica. Ela é eliminada muito lentamente através do rim, sendo seus traços encontrados na urina por dois meses ou mais após o fim da administração.



Efeitos adversos

O efeito adverso mais comum e mais grave da anfotericina é a toxicidade renal. Algum grau de redução da função renal ocorre em mais de 80% dos pacientes que recebem o fármaco; embora geralmente ocorra recuperação após a interrupção do tratamento, algum comprometimento da filtração glomerular pode permanecer. A hipocalcemia ocorre em 25% dos pacientes, que necessitarão de suplemento de cloreto de potássio. A hipomagnesemia também ocorre, e a anemia pode ser um problema adicional. Outros efeitos adversos incluem o comprometimento da função hepática, a trombocitopenia e as reações anafiláticas. A injeção frequentemente resulta inicialmente em calafrios, febre, zumbido e cefaleia, e cerca de um em cinco pacientes apresenta vômito. O fármaco é irritante para o endotélio das veias, e a tromboflebite local ocorre algumas após injeção intravenosa. As injeções intratecais podem causar neurotoxicidade, e as aplicações tópicas causam erupção cutânea. As preparações lipossomo-encapsuladas e com complexos lipídicos (consideravelmente mais caras) não possuem eficácia maior que o fármaco nativo, porém causam poucas reações adversas.

A **nistatina** (também chamada de **fungicidina**) é um antibiótico macrolídeo poliênico com estrutura similar à da anfotericina e com o mesmo mecanismo de ação. Ela não é absorvida através das membranas mucosas ou da pele, e seu uso é limitado principalmente às infecções por *Candida* na pele, nas membranas mucosas e no trato gastrointestinal. Os efeitos adversos podem incluir náusea, vômito e diarreia.

GRISEOFULVINA

A **griseofulvina** é um agente antifúngico de pequeno espectro, isolado das culturas de *Penicillium griseofulvum*. Ela interfere na mitose pela ligação com os microtúbulos fúngicos. Pode ser usada para tratar as infecções dermatofíticas da pele ou das unhas, quando o tratamento local for ineficaz, porém o tratamento precisa ser muito prolongado. Ela foi amplamente superada por outros fármacos.

Aspectos farmacocinéticos

A griseofulvina é administrada oralmente. Ela é pouco hidrossolúvel, e a absorção varia com o tipo de preparação; em particular, com o tamanho da partícula. Ela é captada seletivamente pela pele recém-formada e concentrada na queratina. A meia-vida plasmática é de 24 horas, porém ela fica retida na pele por muito mais tempo. Ela induz potencialmente as enzimas citocromo P450 e causa várias interações farmacológicas clinicamente importantes.

Efeitos adversos

Os efeitos adversos com o uso de griseofulvina são infrequentes, porém o fármaco pode causar alterações gastrointestinais, cefaleia e fotossensibilidade. Reações alérgicas (erupções cutâneas, febre) também podem ocorrer. O fármaco não deve ser administrado a mulheres grávidas.

EQUINOCANDINAS

As equinocandinas compõem-se de um anel de seis aminoácidos ligados a uma cadeia lateral lipofílica. Todos os fár-

macos desse grupo estão baseados na estrutura da **equinocandina B**, que é encontrada naturalmente na *A. nidulans*. As equinocandinas inibem a síntese de 1,3- β -glicano, um polímero de glicose que é necessário para manter a estrutura das paredes celulares fúngicas. Na ausência desse polímero, as células fúngicas perdem a integridade e se destroem.

A **caspofungina** é ativa *in vitro* sobre grande variedade de fungos, e mostrou-se efetiva no tratamento da candidíase e de formas da aspergilose invasiva que são refratárias à anfotericina. A absorção oral é pequena, e ocorre de maneira intravenosa, uma vez ao dia. A **anidulafungina** é utilizada principalmente para o tratamento de candidíase invasiva; novamente, a administração é por via intravenosa. Os principais efeitos adversos de ambos os fármacos incluem náusea, êmese e diarreia, além de exantema cutâneo.

AGENTES ANTIFÚNGICOS SINTÉTICOS

AZÓIS

Os azóis são um grupo de agentes fungistáticos sintéticos com amplo espectro de atividade, baseado nos núcleos imidazol (**clotrimazol**, **econazol**, **fenticonazol**, **cetoconazol**, **miconazol**, **tioconazol** e **sulconazol**) ou triazol (**itraconazol**, **voriconazol** e **fluconazol**).

Os azóis inibem a enzima fúngica 3A do citocromo P450, lanosina 14 α -desmetilase, que é responsável pela conversão do lanosterol em ergosterol, o principal esterol na membrana celular fúngica. A depleção resultante de ergosterol altera a fluidez da membrana e isso interfere na ação das enzimas associadas à membrana. O efeito final é a inibição da replicação. Os azóis também inibem a transformação das células de levedura de *Candida* em hifas — a forma invasiva e patogênica do parasita. A depleção do ergosterol da membrana reduz os locais de ligação da anfotericina.

Cetoconazol

O **cetoconazol** foi o primeiro azol que pôde ser administrado oralmente para tratar as infecções fúngicas sistêmicas. Ele é eficaz sobre vários tipos diferentes de microrganismos (Tabela 52.1). É, no entanto, tóxico (veja adiante), e a recidiva é comum depois do tratamento aparentemente bem-sucedido. Ele é bem absorvido pelo trato gastrointestinal e é amplamente distribuído através dos tecidos e dos líquidos teciduais, mas não atinge concentrações terapêuticas no sistema nervoso central, a não ser que sejam administradas elevadas doses. Ele é metabolizado no fígado e eliminado na bile e na urina. Sua meia-vida no plasma é de 8 horas.

Efeitos adversos

O maior risco do cetoconazol é a toxicidade hepática, que é rara, mas pode mostrar-se fatal. A função hepática é monitorada antes e depois do tratamento. Outros efeitos adversos que ocorrem são as alterações gastrointestinais e os pruridos. Foi relatada a inibição da síntese de esteroides adrenocorticais e de testosterona com doses elevadas, a última resultando em ginecomastia em alguns pacientes do sexo masculino. Pode haver interações adversas com outros fármacos. A **ciclosporina** e o **astemizol** interferem nas enzimas metabolizadoras do citocromo P450, provocando concentrações plasmáticas elevadas de cetoconazol ou do fármaco interagente, ou de ambos. A **rifampicina**, os antagonistas dos receptores H₂ da histamina e os antiácidos diminuem a absorção do cetoconazol.

Fluconazol

O **fluconazol** é bem absorvido e pode ser administrado por via oral ou intravenosa. Ele atinge concentrações elevadas no líquido cefalorraquidiano e nos líquidos oculares, e é usado para tratar a maioria dos tipos de meningite fúngica. As concentrações fungicidas também são alcançadas no tecido vaginal, na saliva, na pele e nas unhas. Ele tem meia-

vida de ~25 horas; é eliminado sem alterações principalmente na urina.

Efeitos adversos

Os efeitos adversos, que são geralmente brandos, incluem náusea, cefaleia e dor abdominal. Todavia, lesões esfoliativas da pele (incluindo ocasionalmente a síndrome de Stevens-Johnson²) foram vistas em alguns indivíduos — primeiramente nos pacientes com AIDS que foram tratados com múltiplos fármacos. Relatou-se hepatite, embora isso seja raro, e o fluconazol, nas doses usualmente usadas, não produz a inibição do metabolismo hepático do fármaco e da esteroidogênese que ocorre com o cetoconazol.

Itraconazol

O **itraconazol** é ativo contra uma série de dermatófitos. Ele pode ser administrado oralmente, porém depois da absorção (que é variável), sofre extensa metabolização hepática. Ele é altamente lipossolúvel (e insolúvel na água), e há uma formulação na qual o fármaco é retido dentro de bolsas de β -ciclodextrina. Nessa forma, o itraconazol pode ser administrado intravenosamente, superando, assim, o problema da absorção variável pelo trato gastrointestinal. Administrado oralmente, sua meia-vida é de cerca de 36 horas, e ele é eliminado na urina. Ele não penetra no líquido cefalorraquidiano.

Efeitos adversos

Embora raros, os efeitos mais graves são hepatotoxicidade e síndrome de Stevens-Johnson (ver texto anterior). Alterações gastrointestinais, cefaleia e reações alérgicas da pele podem ocorrer. Não foi relatada inibição da esteroidogênese. As interações de fármacos ocorrem como resultado da inibição das enzimas do citocromo P450 (similares àquelas descritas anteriormente para o cetoconazol).

Miconazol

O **miconazol** é administrado topicamente para as infecções orais e outras infecções do trato gastrointestinal. Possui meia-vida plasmática curta e precisa ser administrado a cada 8 horas. Ele atinge concentrações terapêuticas nos ossos, nas articulações e no tecido pulmonar, porém não no sistema nervoso central, e é inativado no fígado.

Efeitos adversos

Os efeitos adversos são relativamente pouco frequentes, sendo os mais comuns as alterações gastrointestinais, porém também foram registrados prurido, discrasia sanguínea e hiponatremia. Há relatos isolados de lesão hepática, e ele não deve ser administrado aos pacientes com comprometimento da função hepática.

Outros azóis

O **clotrimazol**, o **econazol**, o **tioconazol** e o **sulconazol** são usados apenas em aplicação tópica. O clotrimazol interfere no transporte de aminoácidos para o interior do fungo por ação na membrana celular. Ele é ativo contra ampla gama de fungos, incluindo a *Candida*. Algumas vezes, esses fármacos são combinados com glicocorticoides anti-inflamatórios (Cap. 26). O **posaconazol** e o **voriconazol** são usados principalmente para tratamento de infecções invasivas que ameaçam a vida dos indivíduos, como a aspergilose.

²Esta é uma situação grave e usualmente fatal, envolvendo bolhas na pele, na boca, nos olhos e na genitália, frequentemente acompanhadas de febre, poliartrite e insuficiência renal.

OUTROS FÁRMACOS ANTIFÚNGICOS

A **flucitosina** é um agente antifúngico sintético ativo por via oral que é efetivo contra certa faixa limitada (principalmente leveduras) de infecções fúngicas sistêmicas. Se administrada isoladamente, comumente a resistência ao fármaco ocorre durante o tratamento, de modo que ela é usualmente combinada com a anfotericina para as infecções sistêmicas graves, tais como a candidíase e a meningite criptocócica.

A flucitosina é convertida no antimetabólito 5-fluorouracila nas células fúngicas, porém não nas humanas. A 5-fluorouracila inibe a timidilato sintetase e, portanto, a síntese de DNA (Caps. 5 e 55). Mutantes resistentes podem surgir rapidamente; por isso, esse fármaco não deve ser usado isoladamente.

A flucitosina é usualmente administrada por infusão intravenosa, porém também pode ser usada oralmente. Ela é amplamente distribuída por todos os líquidos corporais, incluindo o líquido cefalorraquidiano. Cerca de 90% são eliminados inalterados através dos rins, e a meia-vida plasmática é de 3-5 horas. A dosagem deve ser reduzida se a função renal estiver comprometida.

Os *efeitos adversos* são pouco frequentes. Têm ocorrido alterações gastrintestinais, anemia, neutropenia, trombocitopenia e alopecia (possivelmente devido à formação da fluorouracila pelas bactérias intestinais), porém são efeitos usualmente brandos (mas podem ser mais significativos nos pacientes com AIDS) e são facilmente revertidos quando o tratamento é interrompido. Relata-se que a uracila diminui os efeitos tóxicos sobre a medula óssea sem prejudicar a ação antimicótica. Foi relatada hepatite, porém isso é raro.

A **terbinafina** é um composto fungicida queratinofílico, altamente lipofílico, ativo em ampla gama de patógenos da pele. Ela é particularmente útil nas infecções das unhas. Ela atua inibindo seletivamente a enzima *esqualenoepoxidase*, que está envolvida na síntese do ergosterol a partir do esqualeno na parede celular fúngica. O acúmulo de esqualeno na célula é tóxico para o microrganismo.

Quando usada para tratar infecções fúngicas ou tinhas das unhas, é administrada oralmente. O fármaco é rapidamente absorvido e é captado pela pele, pelas unhas e pelo tecido adiposo. Administrado topicamente, ele penetra na pele e nas membranas mucosas. É metabolizado no fígado pelo sistema citocromo P450, e os metabólitos são eliminados na urina.

Os *efeitos adversos* ocorrem em cerca de 10% dos indivíduos e são usualmente brandos e autolimitados. Eles incluem

alterações gastrintestinais, erupções cutâneas, prurido, cefaleia e tonturas. Foram relatadas dores articulares e musculares e, mais raramente, hepatite.

A **naftifina** tem ação similar à da terbinafina. Entre outros fármacos desenvolvidos, um derivado da morfolina, a **amorolfina**, que interfere na síntese de esterol fúngico, está disponível como esmalte para unha, sendo eficaz nas onicomicoses.

DESENVOLVIMENTOS FUTUROS

Inúmeras cepas de fungos estão se tornando resistentes aos fármacos antifúngicos atuais (felizmente, a resistência ao fármaco não é transferível nos fungos), e a toxicidade e a baixa eficácia também contribuem para a necessidade de fármacos antifúngicos melhores. Outro problema é que surgiram novas cepas de fungos comensais que se tornaram patogênicos. As infecções fúngicas estão também aumentando, em razão da prevalência da quimioterapia para o câncer e da imunodepressão associada aos transplantes. De forma encorajadora, novos compostos estão em desenvolvimento, alguns com novos mecanismos de ação, e a perspectiva do uso dos tratamentos combinados tem sido explorada mais profundamente (Lupetti *et al.*, 2003).

Neste momento, uma nova equinocandina, a **micafungina**, foi introduzida no Reino Unido no tratamento da candidíase invasiva. Os efeitos adversos são discretos, e sua incidência é menor do que com a anfotericina. Muitos triazóis de "nova geração" também estão em prospecção (Boucher *et al.*, 2004).

Como as infecções fúngicas são frequentemente secundárias ao comprometimento das defesas do hospedeiro, foram feitas tentativas para incrementá-las com a administração da citocina *fator de estimulação das colônias de macrófagos granulocíticos* (GM-CSF, do inglês, *granulocyte macrophage colony stimulating factor*, Cap. 17) e de outros fatores que aumentam o número ou a função dos leucócitos do hospedeiro (Lupetti *et al.*, 2003). Por fim, a possibilidade de desenvolvimento de uma vacina antifúngica, primeiramente levantada nos anos de 1960, encontrou recentemente sucesso limitado em animais (Torosantucci *et al.*, 2005 sobre a vacina da *Candida*). Espera-se que tais avanços encontrem logo seu caminho na prática clínica.

REFERÊNCIAS E LEITURA ADICIONAL

- Boucher, H.W., Groll, A.H., Chiou, C.C., Walsh, T.J., 2004. Newer systemic antifungal agents: pharmacokinetics, safety and efficacy. *Drugs* 64, 1997-2020. (Uma revisão útil das equinocandinas e dos triazóis mais recentes)
- Como, J.A., Dismukes, W.E., 1994. Oral azole drugs as systemic antifungal therapy. *N. Engl. J. Med.* 330, 263-272. (Está um pouco desatualizado, mas sua leitura com o objetivo de fazer uma revisão do cetoconazol, fluconazol e itraconazol ainda vale a pena)
- Dan, J.M., Levitz, S.M., 2006. Prospects for development of vaccines against fungal diseases. *Drug Resist. Updat.* 9, 105-110. (Uma revisão curta sobre algumas tentativas recentes de desenvolver vacinas antifúngicas)
- Deepe, G.S. Jr., 2004. Preventative and therapeutic vaccines for fungal infections: from concept to implementation. *Expert. Rev. Vaccines* 3, 701-709. (Uma revisão interessante e otimista sobre a busca por vacinas antifúngicas)
- Denning, D.W., 2003. Echinocandin antifungal drugs. *Lancet* 362, 1142-1151. (Revisão geral sobre as equinocandinas, que destaca seu uso clínico)
- Dodds, E.S., Drew, R.H., Perfect, J.R., 2000. Antifungal pharmacodynamics: review of the literature and clinical applications. *Pharmacotherapy* 20, 1335-1355. (Uma boa revisão dos antifúngicos utilizados no tratamento de infecções sistêmicas; tem um tom um pouco clínico)
- Gupta, A.K., Tomas, E., 2003. New antifungal agents. *Dermatol. Clin.* 21, 565-576. (Revisão abrangente e completa que trata principalmente dos antifúngicos mais recentes, de seus mecanismos de ação e da resistência)
- Hodgson, M.J., Morey, P., Leung, W.Y., et al., 1998. Building-associated pulmonary disease from exposure to *Stachybotrys chartarum* and *Aspergillus versicolor*. *J. Occup. Environ. Med.* 40, 241-249. (Apenas para aqueles que querem mergulhar no fascinante mundo da biologia de fungos)
- Hoeprich, P.D., 1995. Antifungal chemotherapy. *Prog. Drug Res.* 44, 88-127. (Está um pouco desatualizado, mas contém uma abordagem bastante detalhada das principais classes de fármacos: fórmulas químicas, modo de ação, farmacocinética e efeitos adversos)
- Kauffman, C.A., 2001. Fungal infections in older adults. *Clin. Infect. Dis.* 33, 550-555. (Relato interessante das infecções fúngicas e de seu tratamento)
- Lupetti, A., Nibbering, P.H., Campa, M., et al., 2003. Molecular targeted treatments for fungal infections: the role of drug combina-

- tions. Trends Mol. Med. 9, 269–276. *(Artigo interessante e acessível que lida com a utilização da terapia antifúngica combinada. Bons diagramas)*
- Torosantucci, A., Bromuro, C., Chiani, P., et al., 2005. A novel glyco-conjugate vaccine against fungal pathogens. J. Exp. Med. 202, 597–606. *(Um artigo experimental demonstrando o desenvolvimento de um novo tipo de vacina eficaz contra infecções causadas por Candida em camundongos)*
- Van Spriël, A.B., 2003. Novel immunotherapeutic strategies for invasive fungal disease. Curr. Drug Targets Cardiovasc. Haematol. Disord. 3, 209–217. *(Um outro texto que discute o papel da resposta imunológica do hospedeiro na infecção fúngica e examina as novas estratégias para o tratamento antifúngico que se valem desses dados)*

Vermes, A., Guchelaar, H.J., Dankert, J., 2000. Flucytosine: a review of its pharmacology, clinical indications, pharmacokinetics, toxicity and drug interactions. J. Antimicrob. Chemother. 46, 171–179. *(O título é autoexplicativo!)*

Recursos úteis na web

<http://www.doctorfungus.org> *(Excelente site patrocinado por um consórcio de companhias farmacêuticas. Aborda todos os aspectos das infecções fúngicas e da terapia farmacológica e tem muitas imagens instigantes e vídeos. MUITÍSSIMO recomendado – e divertido!)*

Fármacos antiprotozoários

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Os protozoários são microrganismos unicelulares eucarióticos móveis que, virtualmente, colonizaram todos os habitats e todos os nichos ecológicos. Eles podem ser convenientemente classificados, com base em seu método de locomoção, em quatro grupos principais: amebas, flagelados e esporozoários, juntamente com um grupo adicional que inclui os ciliados e outros microrganismos de filiação incerta, tais como o *Pneumocystis jirovecii*, mencionado no último capítulo. Os protozoários possuem diversos comportamentos alimentares, alguns sendo parasitas. Muitos possuem ciclos de vida extremamente complexos, envolvendo, por vezes, vários hospedeiros, remanescentes dos helmintos discutidos no Capítulo 54.

Como um grupo, os protozoários são responsáveis por uma carga enorme de doenças entre os seres humanos, bem como nas populações de animais domésticos e selvagens. A Tabela 53.1 lista alguns destes microrganismos clinicamente importantes, juntamente com as doenças que eles causam, e uma consideração geral sobre os fármacos anti-infestantes. Neste capítulo, discutiremos primeiramente algumas características gerais das interações protozoário-hospedeiro e, então, discutiremos o tratamento de cada grupo de doenças. Em vista de sua importância global, a discussão sobre malária ocupará muito deste capítulo.

INTERAÇÕES HOSPEDEIRO-PARASITA

Os mamíferos desenvolveram mecanismos muito eficientes para lidar com os parasitas invasores, mas muitos parasitas desenvolveram, em contrapartida, táticas engenhosas para evadirem-se dessas respostas defensivas. Uma estratégia parasitária comum é refugiar-se dentro das células do hospedeiro, onde os anticorpos não podem atingi-los. A maioria dos protozoários faz isso; por exemplo, as espécies *Plasmodium* o fazem nas hemácias, as espécies *Leishmania* infectam exclusivamente os macrófagos, enquanto as espécies de tripanossomos invadem muitos outros tipos de células. O hospedeiro lida com estes fúgitivos intracelulares ao distribuir as células T CD8⁺ citotóxicas e a via das citocinas dos T-helper (Th)1, como a interleucina (IL)-2, o fator de necrose tumoral- α e a interferona- γ . Essas citocinas (Cap. 17) ativam os macrófagos, que podem então destruir os parasitas intracelulares.

As respostas da via Th1 podem ser inibidas pelas citocinas da via Th2 (p. ex., o fator de transformação do crescimento- β , a IL-4 e a IL-10). Alguns parasitas intracelulares desenvolveram mecanismos para manipular o equilíbrio Th1-Th2 para sua própria vantagem, pela estimulação da produção de citocinas Th2. Por exemplo, a invasão dos macrófagos pela espécie *Leishmania* induz o fator de transformação do crescimento- β , enquanto a invasão das células T, das células B e dos macrófagos pelos tripanossomos induz a IL-10 (Handman & Bullen, 2002 e Sacks & Toben-Trauth, 2002, para detalhes adicionais). Mecanismos similares ocorrem durante as infestações por vermes (Cap. 54).

O *Toxoplasma gondii* desenvolveu uma estratégia diferente: a suprarregulação de algumas respostas do hospedeiro. O hospedeiro definitivo (*i. e.*, onde a recombinação sexual ocorre) deste protozoário é o gato, porém os seres humanos podem inadvertidamente tornar-se os hospedeiros intermediários, abrigando a forma assexuada do parasita. Nos seres humanos, o *T. gondii* infesta numerosos tipos de células e possui um estágio replicativo altamente virulento. Para garantir que o hospedeiro sobreviva, ele estimula a produção de interferona- γ , modulando as respostas mediadas por células do hospedeiro, para promover o encistamento do parasita nos tecidos.

O entendimento aprimorado das relações hospedeiro-protozoário abriu novas perspectivas para o desenvolvimento dos agentes antiprotozoários. A possibilidade de usar os análogos e/ou os antagonistas das citocinas para tratar as doenças causadas por protozoários já está sendo investigada (para revisão, Odeh, 2001).

MALÁRIA E FÁRMACOS ANTIMALÁRICOS

A malária¹ é causada por parasitas pertencentes ao gênero *Plasmodium*. Quatro espécies de plasmódios infectam os seres humanos: *Plasmodium vivax*, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium ovale* e *Plasmodium malariae*. O inseto vetor é a fêmea do mosquito *Anopheles*, que se reproduz na água estagnada, e a doença que ele transmite é uma das maiores causas de letalidade em nosso planeta.

As estatísticas são impressionantes. De acordo com um relatório (2008) da Organização Mundial de Saúde (OMS), a malária é um problema de saúde pública significativo em mais de 90 países habitados por cerca de 50% da população mundial. Em 2006, a doença causou 880 milhões de infestações agudas estimadas a cada ano e pelo menos 1 milhão de mortes. Mais de 90% destas ocorrem na África subsaariana, e estima-se que a doença mate uma criança africana a cada 30 segundos. Mesmo aqueles que sobrevivem podem sofrer comprometimento mental permanente. Outros grupos de risco elevado incluem as mulheres grávidas, os refugiados e os trabalhadores que entram nas regiões endêmicas. A malária também impõe enorme carga econômica nos países onde a doença é predominante.

Os sintomas da malária incluem febre, calafrios, dor nas articulações, cefaleia, vômito repetitivo, convulsões generalizadas e coma. Os sintomas tornam-se aparentes apenas 7-9 dias depois da picada pelo mosquito infectado. De longe, o parasita mais perigoso é o *P. falciparum*.

A malária foi erradicada da maioria dos países temperados no século XX, e a OMS tentou erradicar a malária nos outros lugares usando inseticidas "residuais" poderosos e fármacos antimaláricos francamente efetivos, como a **cloroquina**, que se tornaram disponíveis. No final dos anos de 1950, a incidência de malária caiu dramaticamente. No entanto, durante os anos de 1970 tornou-se claro que a tentativa de erradicação havia falhado, devendo-se principalmente ao aumento da resistência do mosquito aos inseti-

¹Considerou-se, em certa época, que a malária surgia da terra pantanosa (daí o nome "malária" — ar ruim ou venenoso).

Tabela 53.1 As principais infecções protozoárias e os tratamentos farmacológicos usuais

Organismo	Doença	Tratamento farmacológico comum
Amebas		
<i>Entamoeba histolytica</i>	Díscuteria amebiana	Metronidazol, tinidazol, diloxanida
Flagelados		
<i>Trypanosoma rhodesiense</i> <i>Trypanosoma gambiense</i>	Doença do sono	Suramina, pentamidina, melarpsol, eflornitina, nifurtimox
<i>Trypanosoma cruzi</i>	Doença de Chagas	Nifurtimox, benznidazol
<i>Leishmania tropica</i> <i>Leishmania donovani</i> <i>Leishmania mexicana</i> <i>Leishmania braziliensis</i>	Calazar Úlcera de Chidoro Espúndia Ferida oriental	Estibogluconato de sódio, anfotericina, isetionato de pentamidina
<i>Trichomonas vaginalis</i>	Vaginite	Metronidazol, tinidazol
<i>Giardia lamblia</i>	Diarreia, esteatorreia	Metronidazol, tinidazol
Esporozoários		
<i>Plasmodium falciparum</i> ^b	Malária terçã maligna	Amodiaquina, artenisinina e derivados, atovaquona, cloroquina, clindamicina, dapsona, doxiciclina, lumefantrina, mefloquina, primaquina, proguanil, pirimetamina, quinina, sulfadoxina, tafenoquina e tetraciclina
<i>Plasmodium vivax</i>	Malária terçã benigna	
<i>Plasmodium ovale</i>	Malária terçã benigna	
<i>Plasmodium malariae</i>	Malária quartã	
<i>Toxoplasma gondii</i>	Encefalite, malformações congênitas, doença ocular	Pirimetamina-sulfadiazina
Ciliados e outros		
<i>Pneumocystis carinii</i> ^a	Pneumonia	Cotrimoxazol, atovaquona, isetionato de pentamidina

^aEste microrganismo é de classificação incerta. Ver texto para detalhes e Capítulo 52 para outros comentários.

^bVer também Tabela 53.2.

das, e do parasita aos fármacos. Infelizmente, o caso agora é que a malária reemergiu em muitos países onde estava previamente sob controle ou que tinha sido de fato erradicada. Viagens aéreas internacionais são responsáveis por casos esporádicos na Europa Oriental e nos Estados Unidos, onde o risco real de transmissão é desprezível.² Em 1999 teve início o programa *Roll Back Malaria*, financiado por parceria entre organizações transnacionais, incluindo a OMS. Embora seja improvável que o programa atinja suas metas, um fato encorajador é que a incidência da doença realmente começou a diminuir em algumas partes do mundo após campanhas públicas de saúde agressivas.

O CICLO DE VIDA DO PARASITA DA MALÁRIA

O mosquito, e não o homem, é o hospedeiro definitivo para o plasmódio, e diz-se que a única função dos humanos é permitir que o parasita infecte mais mosquitos para que a recombinação sexual adicional possa ocorrer. O ciclo de vida dos parasitas consiste em um ciclo sexuado, que ocorre no mosquito anófeles fêmea, e em um ciclo assexuado, que ocorre nos seres humanos (Fig. 53.1 e o quadro *Malária*).

²A OMS reportou 87 casos de “malária de aeroporto” em 12 países entre 1969 e 1999. A “malária de fim de semana”, que ocorre quando os moradores das cidades africanas passam finais de semana em ambiente rural, está se tornando um problema grave.

Malária



- A malária é causada por várias espécies de plasmódios, que são transmitidos pela fêmea do mosquito anófeles. Os esporozoítos (a forma assexuada do parasita) são introduzidos no hospedeiro pela picada do inseto, e estes se desenvolvem no fígado em:
 - esquizontes (o estágio pré-eritrocítico), que libera merozoítos — estes infectam as hemácias, formando trofozoítos móveis, que, depois do desenvolvimento, liberam outro grupo de merozoítos que infectam outros eritrócitos, causando febre; isto constitui o ciclo eritrocítico
 - hipnozoítos dormentes, que podem liberar merozoítos posteriormente (o estágio exoeritrocítico).
- Os principais parasitas da malária que causam a malária terçã (“cada terceiro dia”) são:
 - *P. vivax*, que causa a malária terçã benigna
 - *P. falciparum*, que causa a malária terçã maligna; diferentemente do *P. vivax*, este plasmódio não possui o estágio exoeritrocítico.
- Alguns merozoítos desenvolvem-se em gametócitos, as formas sexuadas do parasita. Quando ingeridos pelo mosquito, eles dão origem aos estágios adicionais do ciclo de vida do parasita dentro do inseto.

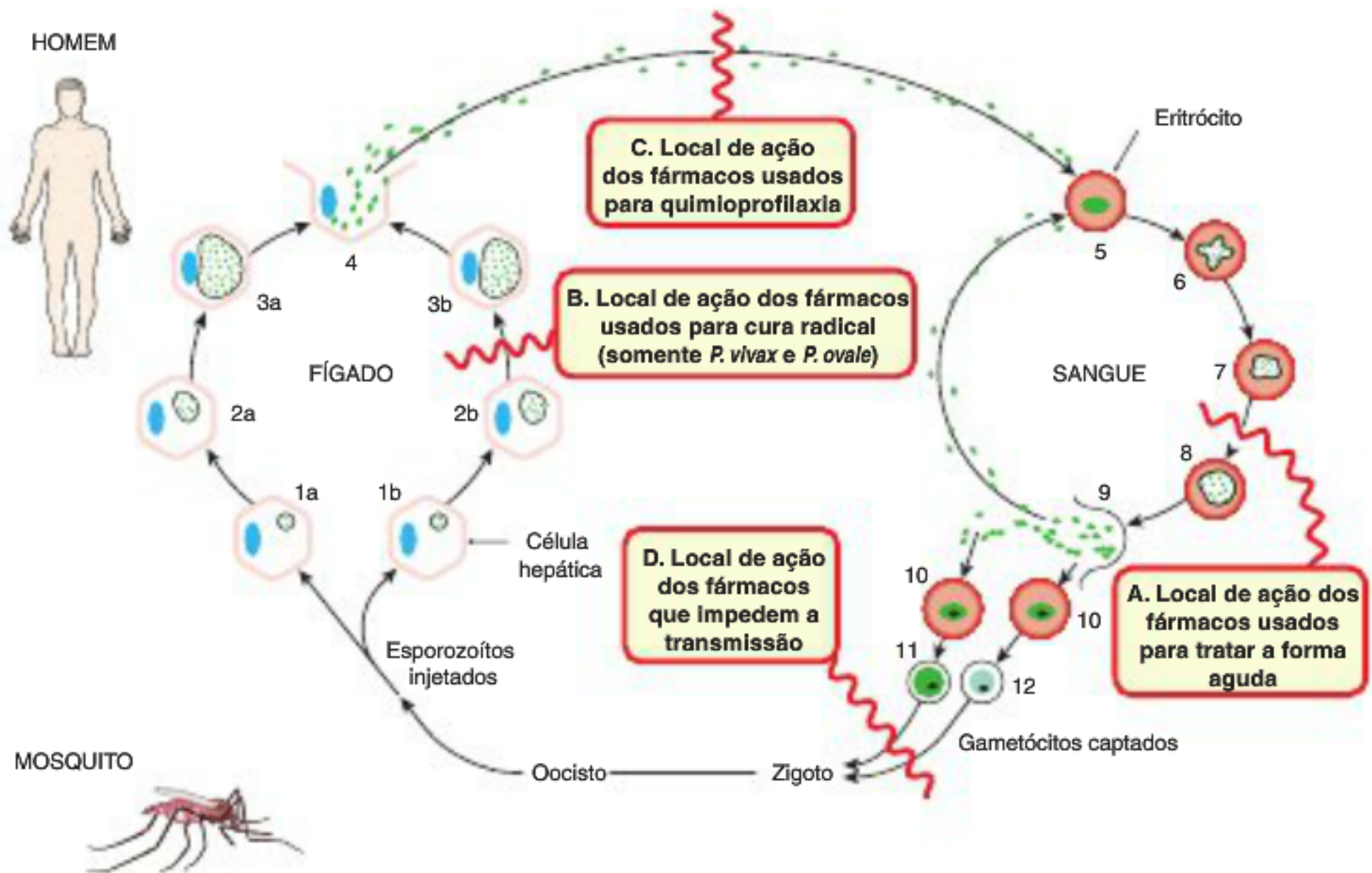


Fig. 53.1 O ciclo de vida do parasita da malária e o local de ação dos fármacos antimaláricos. O ciclo pré ou exoeritrocítico no fígado e o ciclo eritrocítico no sangue são: **1a** Entrada do esporozoítos na célula hepática (o parasita é mostrado como um pequeno círculo contendo pontos, e o núcleo da célula hepática como um oval azul). **2a** e **3a** Desenvolvimento do esquizonte na célula hepática. **4** Ruptura da célula hepática com a liberação dos merozoítos (alguns podem entrar nas células hepáticas para originar as formas em repouso do parasita, os hipnozoítos). **5** Entrada dos merozoítos em um eritrócito. **6** Trofozoítos no eritrócito. **7** e **8** Desenvolvimento do esquizonte no eritrócito. **9** Ruptura do eritrócito com a liberação de merozoítos, a maior parte dos quais parasita outros eritrócitos. **10-12** Entrada dos merozoítos nos eritrócitos e desenvolvimento dos gametócitos masculino e feminino. **1b** Forma em repouso do parasita no fígado (hipnozoítos). **2b** e **3b** Crescimento e multiplicação dos hipnozoítos. Os locais de ação do fármaco são os seguintes. **A** Fármacos usados para tratar a forma aguda (também chamados "agentes esquizonticidas sangüíneos" ou "fármacos para a cura supressiva ou clínica"). **B** Fármacos que afetam os hipnozoítos exoeritrocíticos e resultam em uma cura "radical" do *P. vivax* e do *P. ovale*. **C** Fármacos que bloqueiam a ligação entre o estágio exoeritrocítico e o estágio eritrocítico; eles são usados para quimioprevenção (também denominados *profiláticos causais*) e evitam o desenvolvimento de crises de malária. **D** Fármacos que evitam a transmissão, prevenindo assim o aumento do reservatório humano da doença.

▼ O ciclo no mosquito envolve a fertilização do gametócito feminino pelo gametócito masculino, com a formação de um zigoto, que se desenvolve em um oocisto (esporocisto). Um estágio adicional de divisão e de multiplicação ocorre, levando à ruptura do esporocisto com a liberação dos esporozoítos, que então migram para as glândulas salivares do mosquito e entram em outro hospedeiro humano com a picada do mosquito.

Os esporozoítos são inoculados na corrente sanguínea. Em 30 minutos, eles desaparecem do sangue e entram nas células parenquimatosas do fígado, onde durante os próximos 10-14 dias passam por um estágio *pré-eritrocítico* de desenvolvimento e multiplicação. No final deste estágio, as células hepáticas parasitadas rompem-se, e um grupo de *merozoítos* recentes é liberado. Estes se ligam e entram nos eritrócitos do sangue e formam parasitas intracelulares móveis denominados *trofozoítos*. O desenvolvimento e a multiplicação dos plasmódios dentro destas células constituem o estágio *eritrocítico*. Durante a maturação no interior do eritrócito, o parasita remodela a célula do hospedeiro, inserindo proteínas e fosfolípidos parasitários na membrana do eritrócito. A hemoglobina do hospedeiro é transportada para o vacúolo alimentar do parasita, onde é digerida e oferece uma fonte

de aminoácidos. A porção heme livre, que seria tóxica para o plasmódio, é tornada inofensiva por polimerização para *hemozoina*. Alguns fármacos antimaláricos agem pela inibição da enzima heme polimerase responsável por este passo (ver adiante).

▼ Em seguida à replicação mitótica de seu núcleo, o parasita no eritrócito é denominado um *esquizonte*, e seu rápido crescimento e divisão, *esquizogonia*. Outra fase de multiplicação resulta na produção de merozoítos adicionais, que são liberados quando o eritrócito se rompe. Estes merozoítos, então, ligam-se e entram nos eritrócitos novos, e o ciclo eritrocítico começa novamente. Em algumas formas de malária, alguns esporozoítos que entram nas células hepáticas formam os *hipnozoítos*, ou formas "dormentes" do parasita, que podem ser reativadas meses ou anos mais tarde para continuar um *ciclo exoeritrocítico* de multiplicação.

Os parasitas da malária podem multiplicar-se no corpo com taxa fenomenal — um único parasita *P. vivax* pode dar origem a 250 milhões de merozoítos em 14 dias. Para apreciar a ação necessária de um fármaco antimalárico, observe que a destruição de 94% dos parasitas a cada 48 horas serve somente para manter o equilíbrio e não vai reduzir adicio-

nalmente seu número ou sua propensão para proliferação. Alguns merozoítos, ao entrarem nos eritrócitos, diferenciam-se nas formas masculina e feminina do parasita, chamadas de *gametócitos*. Estes podem completar seu ciclo somente quando absorvidos pelo mosquito, quando ele suga o sangue do hospedeiro infectado.

Os episódios periódicos de febre que caracterizam a malária resultam da ruptura sincronizada dos eritrócitos, com a liberação dos merozoítos e de resíduos celulares. O aumento na temperatura está associado ao aumento na concentração plasmática do fator de necrose tumoral- α . As recidivas da malária acontecem provavelmente naquelas formas de malária que possuem um ciclo exoeritrocítico, porque a forma hipnozoítica dormente no fígado pode emergir depois de intervalos de semanas ou meses para começar a infecção novamente.

▼ As apresentações características das diferentes formas da malária humana são as seguintes (Fig. 53.1, para detalhes).

- O *P. falciparum*, que possui um ciclo eritrocítico de 48 horas nos seres humanos, produz a *malária terçã maligna* — “terçã” porque se acreditava que a febre recorria a cada terceiro dia (na verdade, ela varia), “maligna” porque é a forma mais severa de malária e pode ser fatal. O plasmódio induz adesão de moléculas nas células infectadas. Estes eritrócitos parasitados aderem-se então aos eritrócitos não infectados, formando aglomerados (rosetas), e também se aderem e se acumulam nos vasos da microcirculação, interferindo com o fluxo sanguíneo tecidual e causando disfunção orgânica, incluindo insuficiência renal e encefalopatia (malária cerebral). O *P. falciparum* não possui um estágio exoeritrocítico; dessa forma, se o estágio eritrocítico for erradicado, não ocorrem recidivas.
- O *P. vivax* produz a *malária terçã benigna* — “benigna” porque é menos severa que a malária falcipara e raramente é fatal. As formas exoeritrocíticas podem persistir por anos e causar recidivas.
- O *P. ovale*, que possui um ciclo de 48 horas e um estágio exoeritrocítico, é a causa de uma forma rara de malária.
- O *P. malariae* possui um ciclo de 72 horas, causa a *malária quartã* e não possui um ciclo exoeritrocítico.

Os indivíduos que vivem em áreas onde a malária é endêmica podem adquirir imunidade natural, mas isto pode ser perdido se o indivíduo estiver ausente da área por mais de 6 meses.

A melhor maneira para lidar com a malária é evitar a doença pela prevenção das picadas do mosquito, e os viajantes para áreas infetadas devem sempre usar roupas que cubram a maior parte da pele e usar repelentes de insetos nas áreas de habitação, e especialmente ao dormir, porque os mosquitos tendem a picar entre o anoitecer e o amanhe-

cer. Redes de cama borrifadas com inseticida, como a *permetrina*, podem ser muito efetivas.

FÁRMACOS ANTIMALÁRICOS

Alguns fármacos podem ser usados profilaticamente para evitar a malária (Tabela 53.2), enquanto outros estão direcionados para tratar as crises agudas. Em geral, os fármacos antimaláricos são classificados em termos da ação contra os diferentes estágios do ciclo de vida do parasita (Fig. 53.1).

A utilização de fármacos para o tratamento da malária mudou consideravelmente ao longo dos últimos 50 anos devido ao desenvolvimento de resistência à cloroquina e a outras combinações previamente eficazes de fármacos. Atualmente, a monoterapia foi abandonada em favor da terapia combinada com base na *artemisina* (ACT; Tabela 53.3). Somente os fármacos antimalária de uso comum são descritos neste capítulo. Para um curto resumo dos regimes de tratamento recomendados atualmente, veja o quadro *Fármacos antimaláricos* e a Tabela 53.1. Newton & White (1999) e Baird (2005) fornecem cobertura mais completa do tratamento da malária ao redor do mundo.

Fármacos usados para tratar a forma aguda

Os agentes esquizotomicas sanguíneos (Fig. 53.1, local A) são usados para tratar a forma aguda, mas também produzem cura “supressiva” ou “clínica”. Eles agem nas formas eritrocíticas do plasmódio. Nas infecções pelo *P. falciparum* ou *P. malariae*, que não possuem estágio exoeritrocítico, estes fármacos efetuam a cura; com o *P. vivax* ou o *P. ovale*, os fármacos suprimem o ataque real, mas as formas exoeritrocíticas podem reemergir posteriormente para causar recidivas.

Este grupo de fármacos inclui:

- **artemisina** e compostos relacionados são derivados da herba chinesa *qing hao*, a qual geralmente é utilizada em combinação com outros fármacos
- *quinolina-metanóis* (p. ex., **quinina** e **mefloquina**) e várias *4-aminoquinolinas* (p. ex., **cloroquina**)

Tratamento antimalárico e o ciclo de vida do parasita



Os fármacos usados no tratamento da malária podem possuir vários locais de ação:

- Os fármacos usados para tratar a crise aguda da malária agem nos parasitas no sangue; eles podem curar as infecções pelos parasitas (p. ex., *Plasmodium falciparum*) que não possuem um estágio exoeritrocítico.
- Os fármacos usados para quimioprofilaxia (profiláticos causais) agem nos merozoítos emergindo das células hepáticas.
- Os fármacos usados para a cura radical são ativos contra os parasitas no fígado.
- Alguns fármacos agem nos gametócitos e evitam a transmissão pelo mosquito.

Tabela 53.2 Resumo dos fármacos usados para o tratamento e para a quimioprofilaxia da malária*

Infecções	Escolhas do fármaco típico para as crises agudas	Escolhas do fármaco típico para a quimioprofilaxia
Infecção por <i>Plasmodium falciparum</i> resistente a cloroquina ou por organismos desconhecidos ou mistos	Quinina oral adicionada de: proguanil + atovoquona ^b ou arteméter + lumefantrina ^c	Em curto prazo (semanas): atovoquona + proguanil ou doxiciclina Em longo prazo (meses/anos): cloroquina + proguanil ou atovoquona + proguanil

*Deve ser considerado que isto é somente um resumo, não um guia definitivo para a prescrição, na medida em que as combinações de fármacos recomendadas variam dependendo do paciente, da área visitada, do risco geral de infecção, da presença de formas resistentes da doença e assim por diante. Essa informação baseia-se nas recomendações atuais do Reino Unido (Fonte: British National Formulary 2008).

^bMalarone é uma combinação registrada de atovaquina e hidrocloreto de proguanil.

^cRianet, é uma combinação de arteméter e lumefantrina.

Tabela 53.3 Alvos dos fármacos antimaláricos

Organela do parasita	Alvo	Classe química	Fármacos
Citosol	Inibe ou antagoniza o metabolismo do ácido fólico	Diaminopiridinas Biguanidas Sulfonas Sulfonamidas	Pirimetamina Proguanil Dapsona Sulfadoxina
Mitocôndria	Bloqueia a produção de energia do transporte de elétrons	Hidroxinaptoquinonas	Atovaquona, tafenoquina, piridonas
Apicoplasto	Bloqueia a maquinaria de síntese proteica	Tetraciclina e outros	Azitromicina, doxiciclina, clindamicina, outros antibióticos
Vacúolo digestivo	Inibe a desintoxicação de heme	Quinolonas Arlamino álcoois	Cloroquina, amodiaquina, mefloquina, quinina Lumefantrina
Membranas?	Inibição da ATPase dependente de Ca^{2+}	Lactonas sesquiterpênicas	Derivados da artemisinina

Obtido de Fidock et al., 2004.

- agentes que interferem tanto com a síntese de folato (p. ex., **dapsona**), quanto com sua ação (p. ex., **pirimetamina** e **proguanil**)
- **atovaquona**, que afeta a função mitocondrial.

As combinações destes agentes é usada frequentemente. Alguns antibióticos, tais como **doxiciclina** e **clindamicina** (Cap. 50), provaram-se úteis quando combinados com os agentes acima. Eles apresentam efeito antiparasitário por si próprios, mas também controlam outras infecções concomitantes.

Fármacos que efetuam cura radical

Os agentes esquizonticidas teciduais efetuam cura "radical" ao erradicar os parasitas *P. vivax* e *P. ovale* no fígado (Fig. 53.1, local B). Apenas as 8-aminoquinolinas (p. ex., **primaquina** e **tafenoquina**) possuem esta ação. Estes fármacos também destroem os gametócitos e, assim, reduzem a disseminação da infecção.

Fármacos usados para a quimioprevenção

Os fármacos usados para a quimioprevenção (também conhecidos como fármacos *profiláticos causais*, Tabela 53.2) bloqueiam a ligação entre o estágio exoeritrocítico e o estágio eritrocítico, evitando assim o desenvolvimento das crises de malária. A profilaxia causal verdadeira — a prevenção da infecção pela morte dos esporozoítos na entrada no hospedeiro — não é possível com os fármacos atualmente em uso, embora possa ser atingida no futuro com as vacinas. A prevenção do desenvolvimento das manifestações clínicas pode ser efetuada pelos fármacos quimioprevenção que destroem os parasitas quando eles emergem do fígado depois do estágio pré-eritrocítico (Fig. 53.1, local C). Os fármacos usados para este propósito são principalmente derivados de artemisinina, cloroquina, **lumefantrina**, mefloquina, proguanil, pirimetamina, dapsona e doxiciclina. Eles são usados frequentemente em combinações.

▼ Os agentes quimioprevenção são administrados nos indivíduos que pretendem viajar para uma área onde a malária é endêmica. A administração deve começar 1 semana antes da entrada na área e deve ser continuada por toda a estada e por pelo menos 1 mês depois. Nenhum regime quimioprevenção é 100% efetivo, e podem ocorrer efeitos adversos. Um problema adicional é a complexidade dos regimes, que requerem fármacos diferentes tomados em horas diferentes, e o fato de que agentes diferentes podem ser necessários para viagens com destinações diferentes. Para breve resumo dos regimes de quimioprevenção recomendados atualmente veja a Tabela 53.2.

Fármacos usados para evitar a transmissão

Alguns fármacos (p. ex., primaquina, proguanil e pirimetamina) podem também destruir os gametócitos (Fig. 53.1, local D), evitando a transmissão pelo mosquito e, assim, diminuindo o reservatório humano da doença — porém eles raramente são usados apenas para esta ação.

A Tabela 53.3 resume o que é conhecido sobre os alvos moleculares desses fármacos e a Figura 53.2 mostra as estruturas químicas de alguns fármacos importantes.

CLOROQUINA

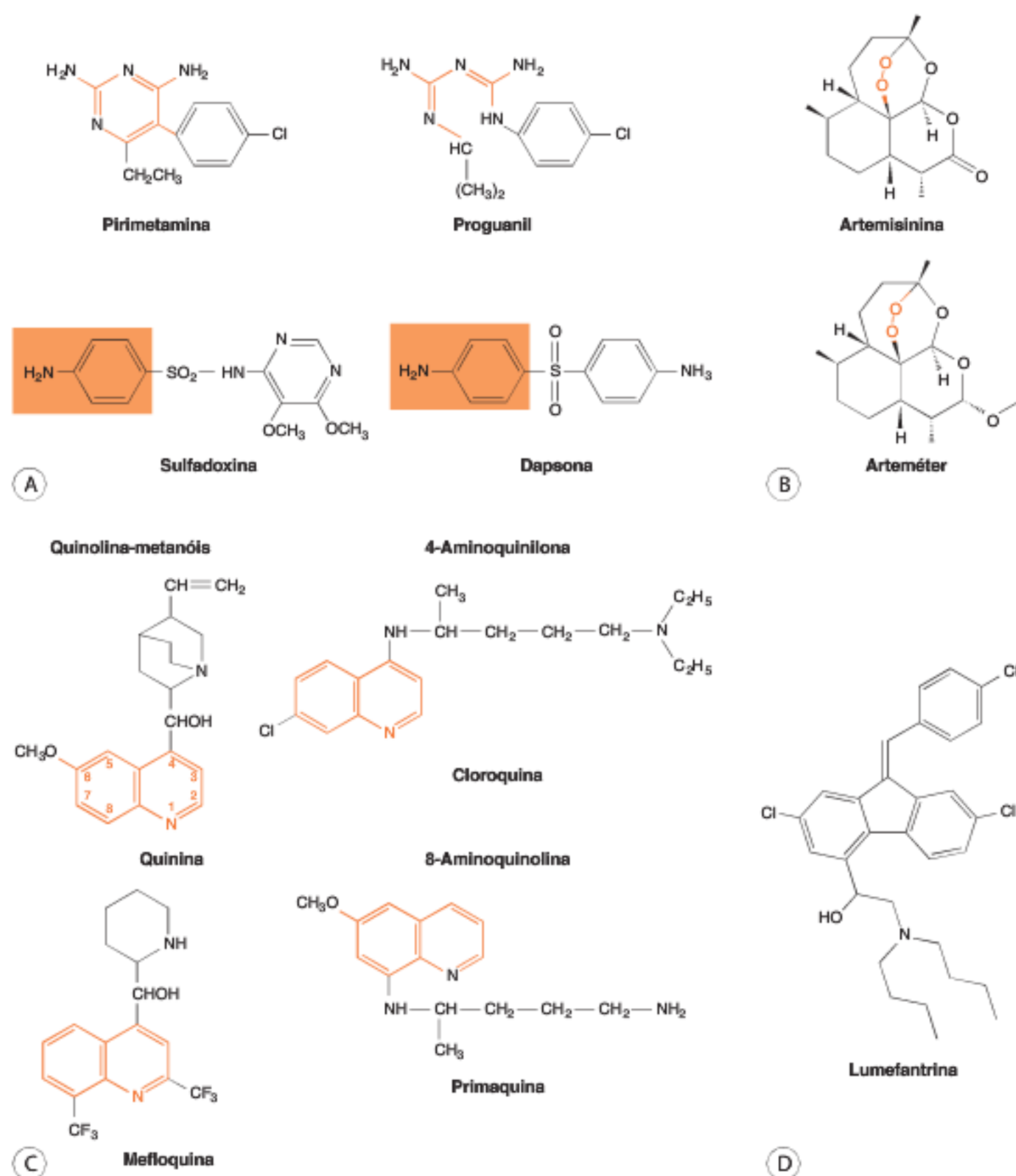
A 4-aminoquinolina cloroquina é um fármaco antigo, anos de 1940, porém ainda é um agente esquizonticida sanguíneo muito potente (Fig. 53.1, local A), efetivo contra as formas eritrocíticas de todas as quatro espécies de plasmódios (se sensíveis ao fármaco), porém não possui efeito algum nos esporozoítos, hipnozoítos ou gametócitos. Ela não possui carga elétrica em pH neutro e, assim, difunde-se livremente para o lisossomo parasitário. Em pH ácido do lisossomo, ela é convertida para a forma protonada, impermeável à membrana, e é "aprisionada" dentro do parasita. Sua principal ação antimalárica deriva da inibição da heme polimerase, a enzima que polimeriza o heme livre tóxico em hemozoína. Isto envenena o parasita e evita que ele utilize os aminoácidos da proteólise da hemoglobina. A cloroquina também é usada como fármaco antirreumatoide modificador da doença (Cap. 26) e também possui algumas ações quinidina-símile no coração. O uso clínico da cloroquina está resumido na Tabela 53.2 e no quadro *Fármacos antimaláricos*.

Resistência

O *P. falciparum* é, atualmente, resistente à cloroquina na maior parte do mundo. A resistência parece resultar do efluxo acentuado do fármaco das vesículas parasitárias, como resultado das mutações nos genes transportadores do plasmódio (Baird, 2005). A resistência do *P. vivax* à cloroquina também é um problema crescente em muitas partes do mundo.

Administração e aspectos farmacocinéticos

A cloroquina é em geral administrada oralmente, mas a malária falcípara severa pode ser tratada por injeções intramusculares ou subcutâneas frequentes de pequenas doses, ou pela infusão intravenosa contínua lenta. Após a administração da dose oral, ela é completamente absorvida, exten-



samente distribuída nos tecidos e concentra-se nos eritrócitos parasitados. A forma da base livre do fármaco é presa em ambiente ácido do vacúolo alimentar do parasita da malária, onde interrompe a via da digestão da hemoglobina (Cap. 8). A liberação dos tecidos e dos eritrócitos infectados é lenta. O fármaco é metabolizado no fígado e eliminado na urina, 70% como fármaco inalterado e 30% como metabólitos. A eliminação é lenta, com a fase principal possuindo meia-vida de 50 horas, e algum resíduo persiste por semanas ou meses.

Efeitos adversos

A cloroquina possui poucos efeitos adversos, quando administrada para quimioprofilaxia. No entanto, esses efeitos, incluindo náusea e vômito, tonturas e turvação da visão, cefaleia e sintomas de urticária, podem ocorrer quando doses maiores são administradas para tratar as crises agudas da malária. As doses maiores, algumas vezes, também resultaram em retinopatias e perda da audição. As injeções em *bolus* intravenoso de cloroquina podem causar hipotensão e, se doses elevadas forem usadas, disritmias fatais. A cloroquina é considerada segura para uso por mulheres grávidas.

A **amodioquina** possui ação muito semelhante à da cloroquina. Foi retirada do mercado alguns anos atrás devido

ao risco de agranulocitose, porém agora foi reintroduzida em diversas áreas do mundo onde a resistência à cloroquina é endêmica.

QUININA

A quinolina-metanol, quinina, é um derivado da casca da *cinchona*. Ela tem sido usada para o tratamento das "febres" desde o século XVI, quando a casca era levada para a Europa, vinda do Peru, por missionários jesuítas. Ela é um fármaco esquizonticida sanguíneo efetivo contra as formas eritrocíticas de todas as quatro espécies de plasmódios (Fig. 53.1, local A), mas não possui efeito nas formas exoeritrocíticas ou nos gametócitos do *P. falciparum*. Seu mecanismo de ação é o mesmo da cloroquina, porém a quinina não está tão extensamente concentrada no plasmódio como a cloroquina, então outros mecanismos também podem estar envolvidos. Com a emergência e a disseminação da resistência à cloroquina, a quinina é agora o agente quimioterápico principal para o *P. falciparum*. Outras ações farmacológicas no tecido do hospedeiro incluem ação depressora sobre o coração, efeito ocitócico leve no útero grávidico, discreta ação bloqueadora na junção neuromuscular e fraco efeito antipirético. O uso clínico da quinina é apresentado na Tabela 53.2 e no quadro *Fármacos antimaláricos*.

Algum grau de resistência à quinina está em desenvolvimento, conferido pela expressão aumentada dos transportadores para efluxo do fármaco nos plasmódios.

Aspectos farmacocinéticos

A quinina é bem absorvida e é usualmente administrada oralmente pelo período de 7 dias, porém ela também pode ser administrada por infusão intravenosa lenta nas infecções severas pelo *P. falciparum* e nos pacientes que estejam vomitando. Uma dose inicial maior pode ser necessária, porém a administração de *bolus* intravenoso está contraindicada em razão do risco de disritmias cardíacas. A meia-vida do fármaco é de 10 horas; ele é metabolizado no fígado e os metabólitos são eliminados na urina em cerca de 24 horas.

Efeitos adversos

A quinina possui gosto amargo, e a aderência ao tratamento por via oral é frequentemente pequena.³ Ela é irritante para a mucosa gástrica e pode causar náuseas e vômitos. Se a concentração plasmática exceder 30-60 $\mu\text{mol/l}$, é provável que ocorra o "cinchonismo" — caracterizado por náuseas, tonturas, zumbido, cefaleia e turvação da visão. Os níveis plasmáticos excessivos de quinina podem resultar em hipotensão, disritmias cardíacas e alterações graves no SNC, tais como delírio e coma.

Outras reações adversas infrequentes que foram relatadas são as discrasias sanguíneas (especialmente trombocitopenia) e reações de hipersensibilidade. A quinina pode estimular a liberação de insulina. Os pacientes com parasitemia marcante pelo *falciparum* podem apresentar glicemia baixa por esta razão e também pelo consumo de glicose pelo parasita. Isto faz com que o diagnóstico diferencial entre coma causado por malária cerebral e coma hipoglicêmico, seja difícil. Um resultado raro do tratamento da malária com quinina, ou do uso errático e inapropriado de quinina, é a *febre das águas negras*, uma situação grave e frequentemente fatal, na qual a anemia hemolítica aguda está associada à insuficiência renal.

MEFLOQUINA

A mefloquina (Fig. 53.2) é um composto esquizonticida sanguíneo ativo contra o *P. falciparum* e o *P. vivax* (Fig. 53.1, local A); todavia, ela não possui efeito nas formas hepáticas dos parasitas; assim, o tratamento das infecções pelo *P. vivax* deve ser seguido por um período de uso de primaquina (veja adiante) para erradicar os hipnozoítos. A mefloquina age da mesma maneira que a quinina e é frequentemente combinada com a pirimetamina.

A resistência ao *P. falciparum* ocorreu em algumas áreas — particularmente no sudeste da Ásia — e acredita-se ser causada, como com a quinina, pelo aumento da expressão no parasita dos transportadores para efluxo do fármaco. O uso clínico da mefloquina é apresentado na Tabela 53.2 e no quadro *Fármacos antimaláricos*.

Aspectos farmacocinéticos e efeitos adversos

A mefloquina é administrada oralmente e é rapidamente absorvida. Ela possui início de ação lento e meia-vida plasmática muito longa (até 30 dias), que pode ser o resultado da ciclagem entero-hepática ou do armazenamento tecidual.

Quando a mefloquina é usada para o tratamento da crise aguda, cerca de 50% dos indivíduos queixam-se de alterações gastrointestinais. Pode ocorrer toxicidade temporária sobre o SNC — desequilíbrio, confusão, disforia e insônia — e há alguns relatos de condução atrioventricular aberrante e de

doenças de pele sérias, porém raras. Raramente, a mefloquina pode provocar reações neuropsiquiátricas graves. A mefloquina está contraindicada nas mulheres grávidas ou naquelas que desejem engravidar em até 3 meses depois da interrupção do uso do fármaco, por causa de sua longa meia-vida e da incerteza de seu potencial teratogênico. Quando usada para a quimioprofilaxia, as ações adversas são usualmente mais brandas, porém o fármaco não deve ser usado desta maneira a não ser que haja risco elevado de ocorrer malária resistente à cloroquina.

LUMEFANTRINA

Esse fármaco arilamino álcool está relacionado com um composto mais antigo, a **halofantrina**, que é raramente utilizada hoje em dia. A lumefantrina nunca é administrada sozinha, e sim sempre em combinação com o **arteméter**. Seu mecanismo de ação provavelmente é prevenir a desintoxicação do parasita pelo heme. A farmacocinética da combinação é complexa e o leitor deve consultar Ezzet *et al.*, 1998, para maiores detalhes. Os *efeitos adversos* da combinação podem incluir sintomas gastrointestinais e sobre o SNC.

FÁRMACOS QUE ALTERAM O METABOLISMO DO FOLATO

As sulfonamidas e as sulfonas, usadas como fármacos antibacterianos (Cap. 50), inibem a síntese do folato pela competição com o ácido *p*-aminobenzoico. A **pirimetamina** e o **proguanil** inibem a *di-hidrofolato redutase*, que impede a utilização do folato na síntese do DNA. Juntas causam bloqueio da via do folato em pontos diferentes, possuindo, dessa maneira, ação sinérgica.

A principal sulfonamida usada no tratamento da malária é a **sulfadoxina**, e a única sulfona usada é a **dapsona** (Fig. 53.3). Os detalhes destes fármacos estão apresentados no Capítulo 50. As sulfonamidas e as sulfonas são ativas contra as formas eritrocíticas do *P. falciparum*, porém são menos ativas contra as formas do *P. vivax*; elas não apresentam atividade contra as formas esporozoíticas ou hipnozoíticas dos plasmódios. A combinação pirimetamina-sulfadoxina foi amplamente usada no tratamento da malária resistente à cloroquina, porém, em muitas áreas, desenvolveu-se resistência contra ela.

A pirimetamina (Fig. 53.3) é similar em estrutura à **trime-toprima** (Cap. 50). A estrutura do proguanil é diferente (Fig. 53.3), porém seu metabólito pode assumir configuração similar. Ambos os fármacos possuem afinidade maior pela enzima plasmódica do que pela humana. Eles possuem ação lenta contra as formas eritrocíticas do parasita (Fig. 53.1, local A), e acredita-se que o proguanil possua efeito adicional no estágio hepático inicial (1a a 3a na Fig. 53.1), porém não nos hipnozoítos do *P. vivax* (Fig. 53.1, local B). A pirimetamina é usada apenas em combinação com a dapsona ou com uma sulfonamida.

Aspectos farmacocinéticos

Tanto a pirimetamina quanto o proguanil são administrados oralmente e são bem absorvidos, embora lentamente. A pirimetamina possui meia-vida plasmática de 4 dias, e as concentrações plasmáticas "supressivas" efetivas podem atuar até por 14 dias; ela é administrada uma vez por semana. A meia-vida do proguanil é de 16 horas. Ele é um pró-fármaco metabolizado no fígado para sua forma ativa, a cicloguanila, que é eliminada principalmente na urina. Ele precisa ser administrado diariamente.

Efeitos adversos

Estes fármacos possuem poucos efeitos adversos se usados cuidadosamente nas doses terapêuticas. Doses maiores da combinação pirimetamina-dapsona podem causar reações sérias, tais como anemia hemolítica, agranulocitose e alveo-

³Dá a invenção das bebidas palatáveis contendo o fármaco, incluindo, é claro, o famoso "tônico" bebido juntamente com gim e outras bebidas.

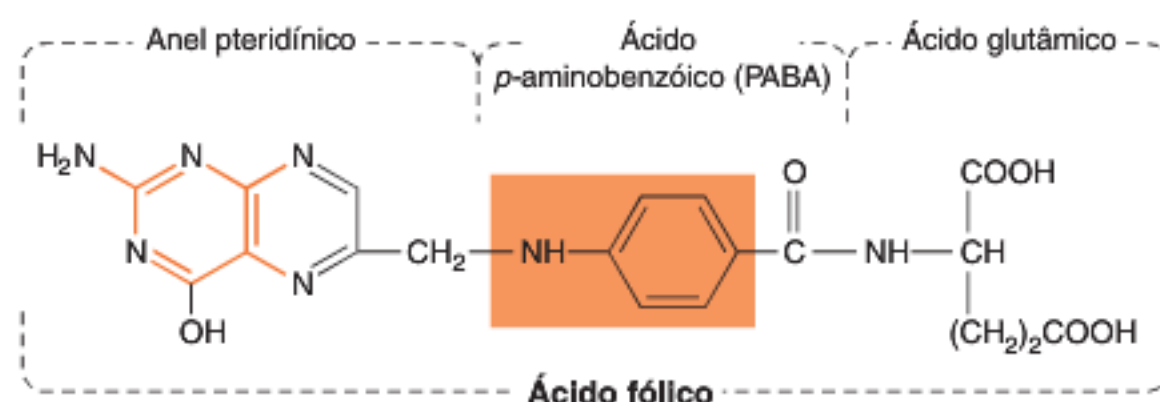
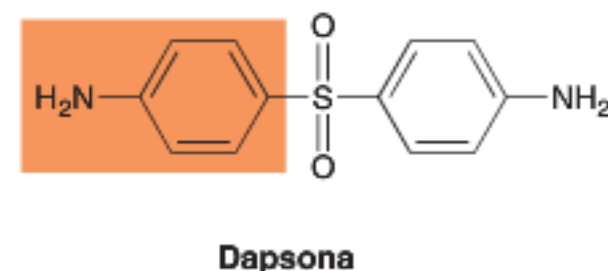
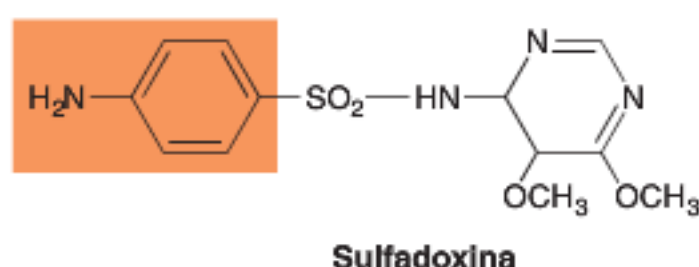
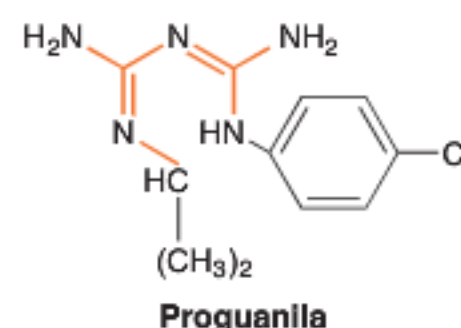
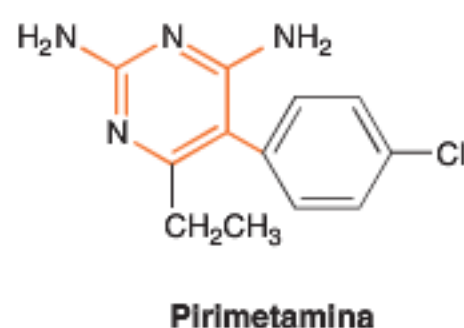


Fig. 53.3 Estruturas de alguns fármacos antimaláricos que atuam na via de ácido fólico do plasmódio.

Os antagonistas do folato (pirimetamina, proguanila) inibem a di-hidrofolato redutase; a relação entre estes fármacos e a porção pteridínica é mostrada em laranja. As sulfonas (p. ex., dapsona) e as sulfonamidas (p. ex., sulfadoxina) competem com o ácido *p*-aminobenzoico pela di-hidropteroato sintetase (relação mostrada em quadro laranja).



lite esinofílica. A combinação pirimetamina-dapsona pode causar reações cutâneas sérias, discrasias sanguíneas e alveolite alérgica; ela não é mais recomendada para quimioprevenção. Em doses elevadas, a pirimetamina pode inibir a di-hidrofolato redutase dos mamíferos e causar anemia megaloblástica (Cap. 25); suplementos de ácido fólico devem ser administrados se este fármaco for usado durante a gravidez. A resistência aos fármacos antifolatos surge de mutações pontiformes isoladas nos genes que codificam a di-hidrofolato redutase parasitária.

PRIMAQUINA

A primaquina é uma 8-aminoquinolina, que é (quase que somente disponível entre os fármacos clinicamente antimaláricos) ativa sobre os hipnozoítos hepáticos (Fig. 53.2). A **etaquina** e a **tafenoquina** são os análogos mais ativos e mais lentamente metabolizados da primaquina. Eles podem efetuar a cura completa daquelas formas de malária nas quais os parasitas possuem um estágio dormente no fígado — *P. vivax* e *P. ovale*. A primaquina não afeta os esporozoítos e possui pouca ou nenhuma ação no estágio eritrocítico do parasita. No entanto, ela possui ação gametocida e é o fármaco antimalárico mais efetivo para evitar a transmissão da doença em todas as quatro espécies de plasmódios. Ela é quase sempre usada em combinação com um outro fármaco, usualmente a cloroquina. A resistência à primaquina é rara, embora a evidência de sensibilidade diminuída de algumas cepas de *P. vivax* tenha sido relatada. A farmacologia da primaquina e dos fármacos similares foi revisada por Shanks *et al.* (2001).

Aspectos farmacocinéticos

A primaquina é administrada oralmente e é bem absorvida. Seu metabolismo é rápido, e muito pouco do fármaco está presente no corpo depois de 10-12 horas. A meia-vida é de 3-6 horas. A tafenoquina é degradada mais lentamente e, assim, tem a vantagem de poder ser administrada em dose semanal.

Efeitos adversos

A primaquina possui poucos efeitos adversos na maioria dos pacientes, quando usada na dosagem terapêutica normal. Os sintomas gastrointestinais relacionados à dose podem ocorrer, e doses maiores podem causar metemoglobinemia com cianose.

Este fármaco antimalárico pode, entretanto, causar hemólise em indivíduos com condição metabólica genética ligada ao cromossomo X nos eritrócitos, a *deficiência de glicose 6-fosfato desidrogenase* (Cap. 11). Quando esta deficiência está presente, os eritrócitos não são capazes de regenerar a NADPH, sendo sua concentração reduzida pelos derivados metabólicos oxidantes da primaquina. Como consequência, as funções metabólicas dos eritrócitos são comprometidas e ocorre hemólise. A deficiência da enzima ocorre em até 15% dos homens negros e é também bastante comum em alguns outros grupos étnicos. A atividade da glicose 6-fosfato desidrogenase deve ser avaliada antes da administração da primaquina.

ARTEMISININA E COMPOSTOS RELACIONADOS

Essas lactonas sesquiterpênicas são derivadas da erva *qing hao*, um medicamento chinês tradicional para a malária. O nome científico, conferido à erva por Linnaeus, é *Artemisia*.⁴ A artemisinina, um extrato químico pouco solúvel da *Artemisia*, é um esquizotônico sanguíneo de rápida atuação e efetivo no tratamento da crise aguda da malária (incluindo a malária resistente à cloroquina e a malária cerebral). O **artesunato**, um derivado hidrossolúvel, e os análogos sinté-

⁴Tendo sido utilizada por milhares de anos na China como um extrato herbáceo para o tratamento de “febres”, o composto ativo artemisinina foi isolado por químicos chineses em 1972. Isso foi ignorado no Ocidente por mais de 10 anos, até que a OMS reconheceu sua importância, e em 2002 foi inserido na lista de “fármacos essenciais” da OMS para o tratamento da malária. As ervas são notáveis por seu sabor amargo extremo e seu nome deriva de *Artemisia*, esposa e irmã do rei Halicarnasso, século IV a.C.; seu sofrimento pela morte do marido levou-a a misturar as cinzas dele a qualquer coisa que ela bebesse para tornar a bebida amarga.

ticos **arteméter** e **artéter** possuem maior atividade e são mais bem absorvidos. Estes compostos são concentrados nos eritrócitos infectados. O mecanismo de ação provavelmente é através da inibição da ATPase dependente de Ca^{2+} do parasita (Eckstein-Ludwig *et al.*, 2003), é provável que a “ponte de endoperóxido” desse fármaco (Fig. 53.2) necessite de “ativação” na presença do ferro intracelular antes de exercer seus efeitos. Estes fármacos não têm efeitos nos hipnozoítos hepáticos. A artemisinina pode ser administrada por via oral, intramuscular ou por supositório, o arteméter, por via oral ou intramuscular, e o artesunato, por via intramuscular ou intravenosa. Eles são rapidamente absorvidos e amplamente distribuídos, e são convertidos no fígado para o metabólito ativo di-hidroartemisinina. A meia-vida da artemisinina é de aproximadamente 4 horas, do artesunato, de 45 minutos, e do arteméter, de 4-11 horas.

Houve poucos efeitos adversos relatados até agora. Foram relatados bloqueio cardíaco transitório, queda na contagem neutrofílica sanguínea e breves episódios de febre. Nos estudos com animais, a artemisinina causa lesão não usual em alguns núcleos do tronco cerebral, particularmente naqueles envolvidos na função auditiva; entretanto, não há incidência relatada de neurotoxicidade nos seres humanos. Até agora, não houve casos relatados de resistência, porém relatórios recentes sugerem que está se desenvolvendo resistência em alguns países.

Em estudos com roedores, a artemisinina potenciou os efeitos da mefloquina, primaquina e tetraciclina; foi sinérgica com a cloroquina; e antagonizou as sulfonamidas e os antagonistas dos folatos. Por esta razão, os derivados da artemisinina são frequentemente usados em combinação com outros fármacos antimaláricos; por exemplo, o arteméter é frequentemente administrado em combinação com lumefantrina.

Em ensaios aleatórios, os compostos de *qinghaosu* curaram crises de malária, incluindo a malária cerebral, mais rapidamente e com menos efeitos adversos que outros agentes antimaláricos. A artemisinina e os seus derivados são efetivos contra o *P. falciparum* resistente a múltiplos fármacos na África subsaariana e, combinada com a mefloquina, contra o *P. falciparum* multifármaco-resistente no sudeste da Ásia.

ATOVAQUONA

A **atovaquona** é um fármaco hidroxinaftoquinonônico usado profilaticamente para evitar a malária e tratar os casos resistentes a outros fármacos. Ela atua primariamente inibindo a cadeia de transporte mitocondrial de elétrons do parasita, possivelmente imitando o substrato natural *ubiquinona*. A atovaquona é usualmente usada em combinação com o fármaco antifolato proguanil, porque eles atuam juntos na obtenção de efeito antimalárico sinérgico. O mecanismo subjacente a este efeito não é conhecido, porém a sinergia é específica particularmente para estes dois fármacos, porque outros fármacos antifolato ou inibidores do transporte de elétrons não possuem este efeito. Quando combinada com o proguanil, a atovaquona é francamente efetiva e bem tolerada. Poucos efeitos adversos de tal combinação de tratamento foram relatados, porém podem ocorrer dor abdominal, náuseas e vômitos. As mulheres grávidas ou lactantes não devem receber atovaquona. A resistência à atovaquona é rápida e resulta de mutação puntiforme isolada no gene para o citocromo b. A resistência ao tratamento combinado com a atovaquona e o proguanil é menos comum.

NOVOS FÁRMACOS ANTIMALÁRICOS EM POTENCIAL

Muitos novos fármacos com atividade antimalárica estão atualmente em teste, com resultados positivos em animais e nos testes preliminares em seres humanos. Um destes, a **pironaridina**, mostrou resultados encorajadores. Ela é ativa

contra o *P. falciparum* e o *P. vivax*, e também é ativa no *P. falciparum* resistente à cloroquina. Ela é efetiva oralmente e apresenta baixa toxicidade. O mecanismo de ação é desconhecido. Outros novos agentes são revisados por Lanteri *et al.* (2007).

Em 2002, os resultados do projeto de sequenciamento do genoma dos parasitas da malária foram publicados, e é muito provável que essas informações ajudem a originar

Fármacos antimaláricos



- A **cloroquina** é um esquizotocida sanguíneo que é concentrado no parasita e inibe a heme polimerase. Ativa por via oral; meia-vida de 50 horas. Efeitos adversos: alterações gastrointestinais, tonturas e urticária. As injeções em *bolus* intravenoso podem causar disritmias. A resistência, atualmente, é comum.
- A **quinina** é um esquizotocida sanguíneo. Ela pode ser administrada oralmente ou intravenosamente; meia-vida de 10 horas. Efeitos adversos: alterações do trato gastrointestinal, zumbido, visão turva e, em doses maiores, disritmias e alterações do sistema nervoso central. Ela é usualmente administrada em tratamento combinado com:
 - **pirimetamina**, antagonista do folato que age como esquizotocida sanguíneo lento (oralmente ativo; meia-vida de 4 dias) e também
 - **dapsona**, sulfona (oralmente ativa; meia-vida de 24-48 horas), ou
 - **sulfadoxina**, sulfonamida de ação prolongada (oralmente ativa; meia-vida de 7-9 dias).
- O **proguanil**, um antagonista do folato, é esquizotocida sanguíneo lento, com alguma ação nas formas hepáticas primárias do *P. vivax*. Oralmente ativo; meia-vida de 16 horas.
- A **mefloquina** é agente esquizotocida sanguíneo ativo contra o *P. falciparum* e *P. vivax* e age inibindo a heme polimerase parasitária. Oralmente ativa; meia-vida de 30 dias. O início da ação é lento. Efeitos adversos: alterações gastrointestinais, neurotoxicidade e problemas psiquiátricos.
- A **primaquina** é efetiva contra os hipnozoítos hepáticos e também é ativa contra os gametócitos. Oralmente ativa; meia-vida de 36 horas. Efeitos adversos: alterações do trato gastrointestinal e, com doses maiores, metemoglobinemia. Hemólise eritrocítica nos indivíduos com deficiência genética de glicose-6-fosfato desidrogenase.
- Os derivados da **artemisinina** são amplamente usados em combinação com outros fármacos, como a **lumefantrina**. Eles são agentes esquizotocidas sanguíneos de rápida atuação, efetivos tanto contra *P. falciparum*, quanto contra *P. vivax*.
- O **artesunato** é hidrossolúvel e pode ser administrado oralmente ou por vias intravenosa, intramuscular ou retal. Os efeitos adversos são raros. A resistência até o momento é incomum.
- A **atovaquona** (em combinação com o proguanil) é usada para a prevenção e o tratamento de malária aguda, não complicada pelo *P. falciparum*. A combinação de fármacos é efetiva oralmente. Ela é administrada em intervalos regulares durante 3-4 dias. Efeitos adversos: diarreia, náuseas e vômitos. A resistência à atovaquona desenvolve-se rapidamente se ela for administrada isoladamente.

novos fármacos, com novas ações. Um grupo de cisteína proteases utilizadas pelo parasita para digerir a heme parece ser um alvo atrativo que, atualmente, está recebendo muitas atenções.

Devido ao extraordinário estilo de vida do parasita da malária com suas muitas formas, tanto dentro quanto fora da célula, os desafios para o desenvolvimento de uma vacina são enormes. Ainda assim, existem motivos de otimismo, e em 2009 deu-se início a um teste em larga escala para a primeira vacina. A discussão desse tópico está além deste capítulo, porém maiores detalhes podem ser encontrados em Greenwood *et al.* (2008).

AMEBÍASE E OS FÁRMACOS AMEBICIDAS

O principal microrganismo, neste grupo, de nosso interesse, é a *Entamoeba histolytica*, o agente causador da *amebíase*, que pode se manifestar como uma colite severa (*disenteria*) e, algumas vezes, com abscessos hepáticos.

▼ A infecção é encontrada em todo o mundo, embora seja mais frequente nos climas mais quentes. Acredita-se que aproximadamente 500 milhões de pessoas abriguem a doença, resultando em 40.000-100.000 mortes a cada ano (Stanley, 2003). Considera-se que esta seja a segunda causa principal de morte por doenças parasitárias em todo o mundo.

O microrganismo possui ciclo de vida simples, e os seres humanos são os hospedeiros principais. A infecção, geralmente disseminada por falta de higiene, segue-se à ingestão dos cistos maduros na água ou no alimento contaminado com fezes humanas. Os cistos infectantes passam para o cólon, onde se desenvolvem em *trofozoítos*. Estes microrganismos móveis aderem às células epiteliais do cólon, utilizando lecitina contendo galactose na membrana da célula do hospedeiro, onde os trofozoítos alimentam-se, multiplicam-se, tornam-se císticos e, eventualmente, saem nas fezes, completando assim seu ciclo de vida. Alguns indivíduos são “portadores” assintomáticos e abrigam o parasita sem desenvolver a doença, mas os cistos estão presentes em suas fezes e eles podem infectar outros indivíduos. Os cistos podem sobreviver fora do corpo por pelo menos 1 semana em ambiente úmido e fresco.

O trofozoíto lisa as células da mucosa do cólon (por isso “histolítica”), usando os *amebaporos* (peptídeos que formam poros nas membranas celulares) e proteases, ou por induzir a apoptose da célula do hospedeiro. O microrganismo, então, invade a submucosa, onde ele secreta fatores que modificam a resposta do hospedeiro, o que, se assim não fosse, seria fatal para o parasita. É este processo que produz a diarreia sanguinolenta característica e a dor abdominal, embora em muitos indivíduos a infecção abdominal crônica possa estar presente na ausência de disenteria. Em alguns indivíduos, um granuloma amebiano (*ameboma*) pode estar presente na parede intestinal. Os trofozoítos também podem migrar através do tecido intestinal lesado para o sangue portal e, assim, para o fígado, dando origem ao sintoma extraintestinal mais comum da doença — os abscessos hepáticos amebianos.

O uso de fármacos para tratar esta situação (veja quadro *Fármacos usados na amebíase*) depende amplamente do local e do tipo da infecção. Os fármacos de escolha para as várias formas de amebíase são os seguintes:

- **metronidazol** (ou **tinidazol**), seguido de **diloxanida** para a amebíase intestinal invasiva aguda, que resulta em disenteria amebiana severa aguda
- **diloxanida** para amebíase intestinal crônica
- **metronidazol**, seguido de **diloxanida**, para amebíase hepática
- **diloxanida** para o estado de portador.

Esses agentes são com frequência usados em combinação.

METRONIDAZOL

O metronidazol destrói os trofozoítos da *E. histolytica*, porém não possui efeito nos cistos. Ele é o fármaco de escolha para a amebíase invasiva do intestino ou do fígado, porém é

menos efetivo contra os microrganismos na luz do intestino. O metronidazol é ativado pelos microrganismos anaeróbicos para um composto que danifica o DNA parasitário, provocando a apoptose em células parasitárias.

O metronidazol é usualmente administrado por via oral e é completamente absorvido. Preparações retais e intravenosas também estão disponíveis. Ele é distribuído rapidamente pelos tecidos, atingindo concentrações elevadas nos líquidos corporais, incluindo o líquido cefalorraquiano. Uma parte é metabolizada, porém a maior parte é eliminada na urina.

Os *efeitos adversos* são leves. O fármaco deixa sabor metálico e amargo na boca, porém, em doses terapêuticas, causa poucos efeitos adversos. Foram relatadas alterações gastrintestinais menores, bem como sintomas do sistema nervoso central (SNC) (tonturas, cefaleia, neuropatias sensitivas). O fármaco causa uma reação semelhante ao dissulfiram com o álcool (Cap. 48), o qual deve ser estritamente evitado. O metronidazol não deve ser usado na gravidez.

O **tinidazol** é similar ao metronidazol em seu mecanismo de ação e nos efeitos adversos, porém é eliminado mais lentamente, possuindo meia-vida de 12-14 horas.

DILOXANIDA

A diloxanida ou, mais comumente seu éster insolúvel, o **furoato de diloxanida**, é o fármaco de escolha para o paciente infectado assintomático e é com frequência administrada preventivamente, após a doença ter sido revertida com o metronidazol. Ambos os fármacos possuem ação amebicida direta, afetando os parasitas antes do encistamento. O furoato de diloxanida é administrado oralmente e age sem ser absorvido. Possui perfil de segurança excelente, mas efeitos gastrintestinais adversos ou outros efeitos podem ser observados.

Outros fármacos que são algumas vezes usados incluem o antibiótico **paromomicina**.

TRIPANOSSOMÍASE E FÁRMACOS TRIPANOSSOMICIDAS

Os tripanossomos pertencem ao grupo dos protozoários flagelados patogênicos. As três principais espécies de tripanossomos que causam doenças nos seres humanos são: *Trypanosoma gambiense* e *Trypanosoma rhodesiense*, que causam a doença do sono na África, e *Trypanosoma cruzi*, que causa a doença de Chagas na América do Sul. Segundo a OMS, cerca de 50-60 milhões de pessoas estão em risco de contrair a doença do sono a cada ano. A doença causada pelo *T. rhodesiense* é a forma mais agressiva. A instabilidade civil, a fome e a AIDS aumentaram a disseminação da doença ao reduzir

Fármacos usados na amebíase



A amebíase é causada pela infecção por *E. histolytica*, que causa disenteria e abscessos hepáticos. O microrganismo pode apresentar-se na forma invasiva móvel ou como cisto. Os fármacos principais são os seguintes:

- **Metronidazol** administrado oralmente (meia-vida de 7 horas). Ativo para a forma invasiva no intestino e no fígado, porém não para os cistos. Efeitos adversos (raros): alterações gastrintestinais e sintomas do sistema nervoso central. O **tinidazol** é semelhante.
- A **diloxanida** é administrada oralmente sem efeitos adversos sérios. É ativa, enquanto não absorvida, contra a forma não invasiva, no trato gastrintestinal.

as possibilidades de recebimento da medicação ou porque os pacientes estão imunocomprometidos, mas, apesar disso, a melhora da vigilância resultou em uma recente redução do número total de novos casos reportados. As infecções relacionadas com o tripanossomo também representam grave risco à criação de animais e, assim, possuem impacto secundário na saúde e no bem-estar dos seres humanos.

▼ O vetor é a mosca tsé-tsé. Em ambos os tipos da doença, há uma lesão local inicial de entrada, que pode (no caso do *T. rhodesiense*) desenvolver uma ferida dolorosa (úlcer). A isto, seguem-se surtos de parasitemia e febre, à medida que o parasita penetra no sistema hemolinfático. A lesão dos órgãos é causada pelos parasitas e pelas toxinas que eles liberam durante a segunda fase da doença. Esta se manifesta como “doença do sono” quando o parasita atinge o SNC causando sonolência e colapso neurológico progressivo, lesão do coração, dos músculos e, algumas vezes, do fígado, do baço, dos ossos e do intestino. Deixadas sem tratamento, estas infecções são fatais.

Os fármacos principais usados para a doença do sono africana são a **suramina**, sendo a **pentamidina** uma alternativa, no estágio hemolinfático da doença, e o arsênico **melarsoprol** para o estágio tardio, com o envolvimento do SNC, e a **eflornitina** (Burchmore *et al.*, 2002; Burri & Brun, 2003). Todos são tóxicos. O **nifurtimox**, a eflornitina e o **benznidazol** são usados na doença de Chagas; todavia, não há tratamento realmente efetivo para esta forma de tripanossomíase.

SURAMINA

A suramina foi introduzida no tratamento da tripanossomíase em 1920. Este fármaco liga-se firmemente às proteínas plasmáticas do hospedeiro, e o complexo entra no tripanossomo por endocitose, de onde ele é liberado pelas proteases lisossômicas. Ele inibe as principais enzimas parasitárias, induzindo a destruição gradual das organelas, de forma que os microrganismos são eliminados da circulação depois de curto intervalo.

O fármaco é administrado por injeção intravenosa lenta. A concentração sanguínea cai rapidamente durante as primeiras horas, e depois mais lentamente ao longo dos dias seguintes. Uma concentração residual permanece por 3-4 meses. A suramina tende a acumular-se no fagócito mononuclear e nas células do túbulo proximal do rim.

Os efeitos adversos são comuns. A suramina é relativamente tóxica, particularmente em um paciente desnutrido, e o órgão principal é o rim. Muitos outros efeitos adversos de desenvolvimento lento relatados incluem a atrofia óptica, a insuficiência suprarrenal, as erupções cutâneas, a anemia hemolítica e a agranulocitose. Alguns indivíduos apresentam reação idiossincrática imediata à injeção de suramina, que pode incluir náusea, vômito, choque, convulsões e perda de consciência.

PENTAMIDINA

A pentamidina possui ação tripanossomicida direta *in vitro*. Ela é rapidamente captada pelos parasitas por um transportador dependente de energia de alta afinidade e acredita-se que interaja com seu DNA. O fármaco é administrado intravenosamente ou por injeção intramuscular profunda, em geral diariamente por 10-15 dias. Depois da absorção do local da injeção, ela se liga fortemente aos tecidos (especialmente ao rim) e é eliminada lentamente; somente 50% de uma dose é eliminada em 5 dias. Concentrações relativamente elevadas do fármaco persistem no rim, no fígado e no baço por vários meses, porém ela não penetra a barreira hematoencefálica. É também ativa em pneumonia por *Pneumocystis* (Cap. 50). Sua utilidade é limitada por seus efeitos adversos — causa diminuição imediata na pressão sanguínea, com taquicardia, falta de ar e vômito, e toxicidade séria tardia, como lesão renal, comprometimento hepático, discrasias sanguíneas e hipoglicemia.

MELARSOPROL

Este é um composto arsênico orgânico utilizado principalmente quando o SNC foi atingido. É administrado por via intravenosa e penetra no SNC em concentrações elevadas, onde será capaz de destruir o parasita. É um fármaco altamente tóxico que produz muitos efeitos adversos, incluindo encefalopatia e, algumas vezes, morte imediata. Por isso, somente é administrado sob estrita supervisão.

EFLORNITINA

Um fármaco relativamente novo, a eflornitina inibe a enzima *ornitina descarboxilase* do parasita. Mostra boa atividade sobre o *T. gambiense* e é usado como apoio para o melarsoprol, embora infelizmente possua atividade limitada contra o *T. rhodesiense*. Os efeitos adversos são comuns e podem ser graves, porém são prontamente revertidos quando o tratamento é interrompido.

Existe necessidade urgente de novos agentes para tratar algumas infecções causadas por tripanossomas, parcialmente em virtude da toxicidade dos fármacos existentes e parcialmente devido ao desenvolvimento de resistência aos fármacos. A publicação recente do genoma completo de espécies de tripanossomas gerou o otimismo de que novos agentes podem surgir no médio prazo. O leitor interessado deve procurar Gehrig & Efferth, 2008; Kennedy, 2008; e Myler, 2008, para dados recentes dessas oportunidades.

OUTRAS INFECÇÕES CAUSADAS POR PROTOZOÁRIOS E FÁRMACOS UTILIZADOS EM SEU TRATAMENTO

LEISHMANIOSE

Os microrganismos do gênero *Leishmania* são protozoários flagelados que causam doença (algumas vezes fatal). Em torno de 350 milhões de pessoas em 90 países estão em risco, principalmente nas regiões tropicais e subtropicais. A doença aflige quase 12 milhões de pessoas; há cerca de 2 milhões de novos casos a cada ano, dos quais 60 mil morrem. Com o aumento das viagens internacionais, a leishmaniose está sendo levada para novas áreas, e atualmente têm sido relatadas infecções oportunistas (particularmente em pacientes com AIDS).

▼ O vetor neste caso é o mosquito-pólvora, e o parasita existe em duas formas, uma flagelada (*promastigoto*), encontrada no intestino do inseto infectado, e uma intracelular não flagelada (*amastigoto*), que ocorre no hospedeiro mamífero infectado, onde ela é abrigada pelos fagócitos mononucleares. Dentro destas células, os parasitas transformam-se em fagolissomos modificados e protegem-se dos mecanismos intracelulares de extermínio pela modificação dos sistemas microbicidas dos macrófagos, aparentemente pela colocação de um lipofosfoliglicano em sua superfície (Handman & Bullen, 2002). Os amastigotos multiplicam-se e, eventualmente, a célula infectada libera nova geração de parasitas no sistema hemolinfático, onde eles podem infectar mais macrófagos e possivelmente outras células.

As diferentes espécies de *Leishmania* ocorrem em zonas geográficas variadas e causam manifestações clínicas diferentes (Tabela 53.1). As apresentações típicas incluem:

- infecção simples da pele, dando origem a uma ferida desconfortável (“chaga oriental”, “úlcer de Chiclero” e outros nomes), que pode curar-se espontaneamente
- forma mucocutânea (“espúndia” e outros nomes), na qual pode haver grandes úlceras nas membranas mucosas
- forma visceral séria (“calazar” e outros nomes), onde o parasita dissemina-se através da corrente sanguínea e causa hepatomegalia, esplenomegalia, anemia e febre intermitente.

Os principais fármacos usados na leishmaniose visceral são os compostos antimoniais pentavalentes, tais como o **estibogliconato de sódio**, a pentamidina (ver anteriormente) e a

anfotericina (Cap. 52), que às vezes é usada no tratamento de acompanhamento. A **miltefosina**, um fármaco antitumoral, foi usada com sucesso para tratar a doença e também é utilizada em alguns países (não no Reino Unido) como **anti-moniato de meglumina**.

O **estibogliconato de sódio** é administrado por via intramuscular ou intravenosa lenta por período de 10 dias. Ele é rapidamente eliminado na urina, sendo 70% excretados em 6 horas. Pode ser necessária mais de uma sequência de tratamento.

Os *efeitos adversos* incluem anorexia, vômito, bradicardia e hipotensão. Podem ocorrer tosse e dor subesternal durante a infusão intravenosa. O tratamento também pode estar associado ao aumento da incidência de herpes-zóster. O mecanismo de ação do estibogliconato de sódio não está esclarecido, porém o fármaco pode aumentar a produção de radicais livres de oxigênio tóxicos no parasita.

A **miltefosina** (hexadecilfosfocolina) também é efetiva no tratamento tanto da leishmaniose cutânea quanto da visceral. O fármaco pode ser administrado oralmente e é bem tolerado. Os efeitos adversos são brandos e incluem náusea e vômito. *In vitro*, o fármaco induz a fragmentação do DNA e a apoptose nos parasitas (Verma & Dey, 2004).

Outros fármacos, tais como os antibióticos e os antifúngicos, podem ser administrados concomitantemente com os agentes citados. Eles podem possuir alguma ação no parasita por conta própria, porém sua utilidade principal é controlar a disseminação das infecções secundárias. O uso atual dos fármacos e os enfoques futuros possíveis para o tratamento da leishmaniose são discutidos por Mishra *et al.* (2007). A publicação dos genomas completos de leishmânias dará início a um grande esforço para descobrir novas vias específicas do parasita que poderiam servir como alvos úteis de tratamento (Kumari *et al.*, 2008).

Não existe vacina eficaz contra a leishmaniose.

TRICOMONÍASE

O principal microrganismo *Trichomonas* que produz doença nos seres humanos é o *T. vaginalis*. As cepas virulentas causam inflamação da vagina e, algumas vezes, da uretra nos homens. O fármaco principal usado no tratamento é o **metronidazol** (Cap. 50), embora a resistência a este fármaco esteja em crescimento. Doses elevadas de **tinidazol** também são efetivas, com poucos efeitos colaterais.

GIARDÍASE

A *Giardia lamblia* coloniza o trato gastrointestinal superior em sua forma trofozoítica, e os cistos saem nas fezes. A infecção é, então, disseminada pela ingestão de alimento ou água contaminados com material fecal contendo os cistos. Ela é encontrada em todo o mundo, e as epidemias causadas por más condições sanitárias não são incomuns. O **metronidazol** é o fármaco de escolha, e o tratamento é usualmente muito efetivo. O **tinidazol** ou a **mepacrina** podem ser utilizados como alternativas.

TOXOPLASMOSE

Os organismos toxoplasmáticos pertencem ao grupo patogênico Sporozoa. O gato é o hospedeiro definitivo do *Toxoplasma gondii* (i. e., é o único hospedeiro no qual o ciclo sexual pode ocorrer) e ele expele os cistos infecciosos em suas fezes; os seres humanos podem inadvertidamente tornar-se os hospedeiros intermediários, abrigando a forma assexuada do parasita. Os oocistos digeridos desenvolvem-se em esporo-

zoítos e, em seguida, em trofozoítos, e finalmente encistam-se nos tecidos. Na maioria dos indivíduos, a doença é assintomática ou autolimitada, embora as infecções intrauterinas possam causar lesões graves no feto em desenvolvimento e possam causar infecção generalizada fatal em pacientes imunossuprimidos ou naqueles com AIDS, nos quais pode ocorrer a encefalite pelo toxoplasma. Nos seres humanos, o *T. gondii* infecta numerosos tipos de células e possui um estágio replicativo muito virulento.

O tratamento de escolha é a **pirimetamina-sulfadiazina** (deve ser evitada em mulheres grávidas); com a **trimetoprima-sulfametoxazol** (cotrimoxazol, Cap. 50) ou combinações de **pirimetamina** com **clindamicina**, **claritromicina** ou **azitromicina** (Cap. 50) a resposta mostrou-se promissora.

PNEUMOCYSTIS

Reconhecido inicialmente em 1909, presumiu-se que o *Pneumocystis carinii* (agora conhecido como *P. jirovecii*; Cap. 52) pertencesse aos protozoários, porém estudos recentes mostraram que ele compartilha características estruturais com protozoários e fungos, deixando sua classificação precisa incerta. Previamente considerado como sendo um microrganismo amplamente distribuído, agora é reconhecido como uma causa de infecções oportunistas em pacientes imunocomprometidos. Ele é comum na AIDS, na qual a pneumonia por *P. carinii* é frequentemente o sintoma de apresentação, bem como causa predominante de morte.

O **cotrimoxazol*** de dosagem elevada (Cap. 49) é o fármaco de escolha em casos graves, com a pentamidina parenteral (veja anteriormente) como alternativa. O tratamento de formas mais leves da doença (ou profilaxia) pode ter efeito com atovaquona, trimetoprima-dapsona, ou com a combinação clindamicina-primaquina.

DESENVOLVIMENTOS FUTUROS

Este campo é um enorme desafio, com cada espécie de protozoário apresentando seus próprios problemas para o candidato a estruturador de novos fármacos antiprotozoários. Onde apropriado neste capítulo, indicamos os possíveis caminhos futuros para a pesquisa e para o desenvolvimento, porém o leitor interessado deve consultar a lista de leitura e os *websites* listados adiante para informações adicionais.

Está bastante claro que as doenças causadas pelos protozoários constituem um desafio global importante, porém os problemas de provisão e distribuição de novos fármacos são assustadores. O gerenciamento dos custos de pesquisa e desenvolvimento nesta área é complexo. As iniciativas transnacionais (p. ex., *Medicines for Malaria Venture* — Medicamentos para Iniciativa de Combate a Malária) e as fundações filantrópicas (p. ex., *Instituto para a Saúde de um Mundo Único* — *Institute for OneWorld Health*) são atualmente os principais agentes para o desenvolvimento de novos medicamentos para o tratamento de doenças causadas por protozoários. Porém, o problema não é simplesmente a falta de novos fármacos: por razões econômicas, os países e as populações mais afetados, frequentemente, não possuem infraestrutura eficiente para a distribuição e a administração com segurança dos fármacos que já possuímos. As atitudes culturais, as guerras civis, a fome e a circulação de fármacos falsos ou defeituosos, a seca e as catástrofes naturais também exacerbam este problema.

*Nota da Tradução: No Brasil, Bactrim.

REFERÊNCIAS E LEITURA ADICIONAL

Interações parasita-hospedeiro

Brenier-Pinchart, M.-P., Pelloux, H., Derouich-Guergour, D., et al., 2001. Chemokines in host-parasite interactions. *Trends Parasitol.* 17, 292–296. (Uma boa revisão do papel do sistema imunológico)

Malária

Ashley, E.A., White, N.J., 2005. Artemisinin based combinations. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 18, 531–536. (Essa revisão detalha os resultados de ensaios clínicos bem-sucedidos realizados com combinações de artemisinina no sudeste da Ásia)

Baird, J.K., 2005. Effectiveness of antimalarial drugs. *N. Engl. J. Med.* 352, 1565–1577. (Uma excelente visão geral que aborda muitos aspectos da terapia farmacológica, a resistência aos fármacos e os fatores socioeconômicos que afetam o tratamento dessa doença – muito recomendada)

Eckstein-Ludwig, U., Webb, R.J., Van Goethem, I.D., et al., 2003. Artemisinins target the SERCA of *Plasmodium falciparum*. *Nature* 424, 957–961. (Artigo de pesquisa que esclarece o sítio de ação do fármaco artemisinina)

Ezzet, F., Mull, R., Karbwang, J., 1998. Population pharmacokinetics and therapeutic response of CGP 56697 (artemether + benflumetol) in malaria patients. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 46, 553–561. (Lida com a farmacocinética dessa combinação terapêutica cada vez mais importante)

Fidock, D.A., Rosenthal, P.J., Croft, S.L., et al., 2004. Antimalarial drug discovery: efficacy models for compound screening. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 3, 509–520. (Revisão útil sobre os mecanismos de ação dos fármacos antimaláricos e novos conceitos para a avaliação de futuros candidatos)

Foley, M., Tilley, L., 1997. Quinoline antimalarials: mechanisms of action and resistance. *Int. J. Parasitol.* 27, 231–240. (Revisão curta e boa; figuras úteis)

Greenwood, B.M., Fidock, D.A., Kyle, D.E., et al., 2008. Malaria: progress, perils, and prospects for eradication. *J. Clin. Invest.* 118, 1266–1276. (Boa visão geral da doença, seu tratamento atual e futuro)

Lanteri, C.A., Johnson, J.D., Waters, N.C., 2007. Recent advances in malaria drug discovery. *Recent. Pat. Antiinfect. Drug Discov.* 2, 95–114. (Essa revisão abrangente foca principalmente nos processos químicos, mas também possui uma boa seção sobre alvos para fármacos e maneiras de otimizar as terapias já existentes)

Newton, P., White, N., 1999. Malaria: new developments in treatment and prevention. *Annu. Rev. Med.* 50, 179–192. (Excelente revisão do tratamento farmacológico e do controle da malária)

O'Brien, C., 1997. Beating the malaria parasite at its own game. *Lancet* 350, 192. (Abordagem sucinta e clara dos mecanismos de ação e da resistência dos atuais fármacos antimaláricos e de potenciais fármacos novos; diagrama útil)

Odeh, M., 2001. The role of tumour necrosis factor- α in the pathogenesis of complicated falciparum malaria. *Cytokine* 14, 11–18.

Shanks, G.D., Kain, K.C., Keystone, J.S., 2001. Malaria chemoprophylaxis in the age of drug resistance. II. Drugs that may be available in the future. *Clin. Infect. Dis.* 33, 381–385. (Um olhar útil para o futuro dos novos fármacos)

Amebíase

Haque, R., Huston, C.D., Hughes, M., et al., 2003. Amebiasis. *N. Engl. J. Med.* 348, 1565–1573. (Revisão boa; concentra-se na patogênese da doença e traz uma tabela útil de fármacos e seus efeitos colaterais)

Stanley, S.L., 2001. Pathophysiology of amoebiasis. *Trends Parasitol.* 17, 280–285. (Um bom relato da doença humana que também incorpora alguns resultados obtidos com modelos animais)

Stanley, S.L., 2003. Amoebiasis. *Lancet* 361, 1025–1034. (Registro abrangente e de fácil leitura que trata de todos os aspectos da doença, desde o diagnóstico até o tratamento. Excelente)

Tripanossomíase

Aksoy, S., Gibson, W.C., Lehane, M.J., 2003. Interactions between tsetse and trypanosomes with implications for the control of trypanosomiasis. *Adv. Parasitol.* 53, 1–83. (Um artigo abrangente e muito substancial que aborda a biologia da mosca tsé-tsé e também discute métodos alternativos para o controle da população de insetos. Não é tão bom quando se refere ao tratamento farmacológico, mas se você está interessado na biologia do inseto vetor da tripanossomíase, então esse artigo é para você)

Burchmore, R.J., Ogbunode, P.O., Enanga, B., Barrett, M.P., 2002. Chemotherapy of human African trypanosomiasis. *Curr. Pharm. Des.* 8, 256–267. (Artigo conciso muito bom; discussão interessante das

futuras possibilidades terapêuticas)

Burri, C., Brun, R., 2003. Eflornithine for the treatment of human African trypanosomiasis. *Parasitol. Res.* 90 (Suppl. 1), S49–S52. (O título é autoexplicativo)

Denise, H., Barrett, M.P., 2001. Uptake and mode of action of drugs used against sleeping sickness. *Biochem. Pharmacol.* 61, 1–5. (Boa abordagem da terapia farmacológica)

Gehrig, S., Efferth, T., 2008. Development of drug resistance in *Trypanosoma brucei rhodesiense* and *Trypanosoma brucei gambiense*. Treatment of human African trypanosomiasis with natural products (Review). *Int. J. Mol. Med.* 22, 411–419. (Boa visão geral do tratamento farmacológico, incluindo seções sobre os mecanismos de resistência aos medicamentos)

Keiser, J., Stich, A., Burri, C., 2001. New drugs for the treatment of human African trypanosomiasis: research and development. *Trends Parasitol.* 17, 42–49. (Excelente revisão sobre uma doença de ameaça crescente)

Kennedy, P.G., 2008. The continuing problem of human African trypanosomiasis (sleeping sickness). *Ann. Neurol.* 64, 116–126. (Revisa a doença e também os problemas com os tratamentos farmacológicos atuais)

Legros, D., Ollivier, G., Gastellu-Etcheberry, M., et al., 2002. Treatment of human African trypanosomiasis—present situation and needs for research and development. *Lancet Infect. Dis.* 2, 437–440.

Myler, P.J., 2008. Searching the Tritryp genomes for drug targets. *Adv. Exp. Med. Biol.* 625, 133–140. (Uma revisão do uso da bioinformática para pesquisar as sequências publicadas de alguns genomas de protozoários para identificar os alvos desconhecidos de fármacos)

Leishmaniose

Berman, J., 2003. Current treatment approaches to leishmaniasis. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 16, 397–401. (Boa revisão geral que inclui alguns dados sobre novos ensaios clínicos)

Handman, E., Bullen, D.V.R., 2002. Interaction of *Leishmania* with the host macrophage. *Trends Parasitol.* 18, 332–334. (Artigo muito bom que descreve como esse parasita coloniza os macrófagos e escapa da morte intracelular; de fácil leitura)

Jayanarayan, K.G., Dey, C.S., 2002. Microtubules: dynamics, drug interaction and drug resistance in *Leishmania*. *J. Clin. Pharm. Ther.* 27, 313–320. (Trata da ação dos fármacos antileishmânicos sobre os microtúbulos do parasita – muito especializado)

Kumari, S., Kumar, A., Samant, M., et al., 2008. Discovery of novel vaccine candidates and drug targets against visceral leishmaniasis using proteomics and transcriptomics. *Curr. Drug. Targets.* 9, 938–947. (Revisão sobre a utilização de ferramentas sofisticadas da bioinformática para o desenvolvimento de novas vacinas)

Mishra, J., Saxena, A., Singh, S., 2007. Chemotherapy of leishmaniasis: past, present and future. *Curr. Med. Chem.* 14, 1153–1169. (O título é autoexplicativo)

Sacks, D., Toben-Trauth, N., 2002. The immunology of susceptibility and resistance to *Leishmania major* in mice. *Nat. Rev. Immunol.* 2, 845–858. (Um artigo longo que explora a resposta do hospedeiro à infecção pelo parasita *Leishmania* utilizando modelos murinos da doença; fascinante e confiável – mas apenas aventure-se se seu conhecimento de imunologia for bom!)

Verma, N.K., Dey, C.S., 2004. Possible mechanism of miltefosine-mediated death of *Leishmania donovani*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 48, 3010–3015.

Pneumonia por *Pneumocystis*

Warren, E., George, S., You, J., Kazanjian, P., 1997. Advances in the treatment and prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Pharmacotherapy* 17, 900–916.

Recursos úteis na web

<http://malaria.who.int/> (A página da OMS sobre o programa global da malária contém links para todas as principais informações sobre a malária – um excelente ponto de partida para investigações posteriores)

<http://www.oneworldhealth.org> (Página da visionária “companhia farmacêutica sem lucros”, com detalhes sobre os seus atuais programas relacionados aos problemas de saúde globais)

<http://www.mmv.org/> (Página da Medicines for Malaria Venture, a primeira parceria entre o setor privado e o setor público estabelecida para levar juntos fundos e experiência de um número de fontes para combater a malária)

Fármacos anti-helmínticos

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Dentre as infecções crônicas mais disseminadas estão aquelas causadas por várias espécies de parasitas helmínticos (vermes). Estima-se que mais da metade da população mundial esteja infestada por helmintos gastrintestinais. Os habitantes dos países tropicais ou subtropicais de baixa renda são os em maior risco; as crianças infectam-se frequentemente com uma ou mais espécies ao nascimento e podem permanecer infestadas ao longo de suas vidas. Em alguns casos (p. ex., nematoides filiformes), estas infestações resultam principalmente em desconforto e não causam dano substancial à saúde; porém em outros, tais como a esquistossomose (bilharziose) e a ancilostomose estão associadas a morbidades muito sérias. Por causa da sua prevalência, o tratamento de helmintíase é, portanto, de importância terapêutica prática muito grande. As infestações helmínticas também são causa de preocupação acentuada na medicina veterinária, afetando tanto animais domésticos quanto os de criações. Em algumas partes do mundo, a fasciolíase está associada com perda significativa de criações.

INFESTAÇÕES HELMÍNTICAS

Os helmintos compreendem dois grupos principais: os *nematelmintos* (nematoides, vermes redondos) e os *platelmintos* (vermes achatados ou planos). O último grupo está subdividido nos *trematódeos* (fascíolas) e *cestódeos* (tênias). Quase 350 espécies de helmintos foram encontradas nos seres humanos, e a maioria coloniza o trato gastrintestinal.

Os helmintos possuem ciclo de vida complexo, frequentemente envolvendo várias espécies de hospedeiro. A infecção por helmintos pode ocorrer de muitas maneiras, sendo a falta de higiene o fator contribuinte principal. Eles podem entrar pela boca, através da água não purificada ou da carne mal cozida de animais ou peixes infectados. Todavia, outros tipos podem entrar através da pele depois de um corte, uma picada de inseto ou, até mesmo, depois de nado ou caminhada sobre área infectada. Os seres humanos são, geralmente, os hospedeiros *primários* (ou *definitivos*) para as infestações helmínticas, no sentido de que eles abrigam a forma sexualmente madura que se reproduz. Os ovos ou as larvas, então, saem do corpo e infectam os hospedeiros *secundários* (*intermediários*). Em alguns casos, os ovos ou larvas podem persistir no hospedeiro humano, tornando-se *encistados*, recobertos com tecido granuloso, dando origem à *cisticercose*. A larva encistada pode alojar-se nos músculos e nas vísceras ou, mais seriamente, no olho ou no cérebro. Aproximadamente 20 espécies de helmintos são consideradas clinicamente significativas, e estas estão em duas categorias principais — aquelas nas quais o verme vive no canal alimentar do hospedeiro, e aquelas nas quais o verme vive em outros tecidos do corpo do hospedeiro.

Os exemplos principais de vermes intestinais são:

- *Tênias*: *Taenia saginata*, *Taenia solium*, *Hymenolepis nana* e *Diphyllobothrium latum*. Cerca de 85 milhões de pessoas na Ásia, África e partes da América abrigam um ou outro destes tipos de tênias. É provável que apenas os dois primeiros sejam vistos no Reino Unido. Os hospedeiros intermediários usuais das duas tênias mais comuns (*T. saginata* e *T. solium*) são o gado e os porcos, respectivamente. Os seres humanos contaminam-se ao comer carne crua ou pouco cozida contendo a larva, que estava encistada no tecido muscular dos animais. A *H. nana* pode existir tanto no estágio adulto (o verme intestinal), quanto no estágio larval no mesmo hospedeiro, que pode ser humano ou roedor, embora alguns insetos (moscas, besouros) também possam servir como hospedeiros intermediários. A infecção é geralmente assintomática. O *D. latum* possui dois hospedeiros intermediários sequenciais: um crustáceo de água doce e um peixe de água doce. Os seres humanos infectam-se ao comer o peixe cru, ou não completamente cozido, contendo a larva.
- *Nematelmintos intestinais*: *Ascaris lumbricoides* (nematelminto comum), *Enterobius vermicularis* (nematódeo filiforme, chamado de oxiúro nos Estados Unidos), *Trichuris trichiura* (verme-chicote é o nome popular), *Strongyloides stercoralis* (nematódeo filiforme nos Estados Unidos), *Necator americanus* e *Ankylostoma duodenale* (ancilóstomos). Novamente, a carne mal cozida ou a comida contaminada são as causas mais importantes das infecções pelos nematelmintos, nematódeos filiformes e vermes-chicotes, enquanto o ancilóstomo é geralmente adquirido quando a larva penetra pela pele. A perda sanguínea causada pelos vermes intestinais é causa comum de anemia em regiões onde são endêmicos.

Os principais exemplos de vermes que vivem em outro lugar dos tecidos do hospedeiro são:

- *Fascíolas*: *Schistosoma haematobium*, *Schistosoma mansoni* e *Schistosoma japonicum*. Estes causam a *esquistossomíase* (bilharziose). Os vermes adultos de ambos os sexos vivem e procriam nas veias ou nas vênulas da bexiga ou da parede intestinal. A fêmea coloca ovos que passam para a bexiga ou para o intestino e produzem inflamação nesses órgãos, resultando em hematúria no primeiro caso e, ocasionalmente, perda de sangue nas fezes no segundo. Os ovos desenvolvem-se na água depois de eliminados do corpo e, assim, penetram no hospedeiro secundário — uma espécie particular de caramujo. Depois de um período de desenvolvimento neste hospedeiro, emergem as *cercárias*, de nado livre. Estas são capazes de infectar humanos através da penetração pela pele. Cerca de 200 milhões de pessoas estão infectadas com um ou outro dos esquistossomos.
- *Nematelmintos dos tecidos*: *Trichinella spiralis*, *Dracunculus medinensis* (filária) e as *filárias*, que incluem *Wuchereria bancrofti*, *Loa loa*, *Onchocerca volvulus* e *Brugia malayi*. As filárias adultas vivem nos linfáticos, tecidos conjuntivos ou mesentério do hospedeiro e produzem embriões vivos ou microfilárias, que abrem seu caminho para a corrente sanguínea. Elas podem ser ingeridas por mosquitos ou insetos similares que picam para alimentar-se. Depois de um período de

desenvolvimento dentro deste hospedeiro secundário, as larvas passam para segmentos da boca do inseto e são reinjetadas nos seres humanos. A maioria das filariose é causada por *Wuchereria* ou *Brugia*, que causam a obstrução dos vasos linfáticos, produzindo a elefantíase — pernas desmesuradamente edemaciadas. Outras doenças relacionadas são a oncocercíase ou oncocercose (na qual a presença das microfilárias nos olhos causa a “cegueira do rio” — causa primária, que pode ser prevenida, de cegueira na África e América Latina) e a loíase (na qual as microfilárias causam inflamação na pele e em outros tecidos). A *Trichinella spiralis* causa a triquinose; as larvas dos vermes fêmeas vivíparos do intestino migram para o músculo esquelético, onde se encistam. Na infecção pela filária, as larvas liberadas pelos crustáceos em fossos e cisternas são ingeridas e migram do trato intestinal para amadurecer e procriar nos tecidos; a fêmea grávida, então, migra para os tecidos subcutâneos da perna ou do pé, e pode fazer protrusão através de uma úlcera na pele. O verme pode ter até um metro de comprimento e tem que ser removido cirurgicamente ou pelo enrolamento mecânico lento do verme em um bastão durante um período de dias.

- **Hidátide.** São cestódeos da espécie *Echinococcus*, para os quais os cães são os hospedeiros primários, e as ovelhas os hospedeiros intermediários. O estágio primário, intestinal, não ocorre nos seres humanos, porém, em algumas circunstâncias, os seres humanos podem funcionar como hospedeiros intermediários, caso em que as larvas desenvolvem-se em cistos hidáticos dentro dos tecidos, às vezes com consequências fatais.

Alguns nematódeos, que geralmente vivem no trato gastrintestinal dos animais, podem atingir os seres humanos e penetrar nos tecidos. Uma infestação da pele, chamada *erupção rasteira* ou *larva migrans cutânea*, é causada pelas larvas dos nematódeos filiformes dos cães e gatos que entra através do pé. A *toxocaríase* ou *larva migrans visceral* é causada pelas larvas dos nematelmintos do gênero *Toxocara* de cães e gatos.

FÁRMACOS ANTI-HELMÍNTICOS

A humanidade tenta tratar as infecções helmínticas desde a antiguidade. Os extratos de ervas ou plantas tais como os de samambaia macho formaram a base de muitas “curas” iniciais, mas o século XX presenciou o advento de um novo grupo de fármacos baseado em metais tóxicos, como o arsênico (atoxil) ou o antimônio (tártaro emético), que foram efetivos nas infestações pelos tripanossomos e esquistossomos.

Os tratamentos anti-helmínticos atuais agem ou paralisando o verme (p. ex., evitando sua contração muscular) ou danificando-o para que o sistema imunológico possa eliminá-lo, ou alterando seus metabolismos (p. ex., afetando a função microtubular). Como as exigências metabólicas destes parasitas variam muito de uma espécie para outra, fármacos que são altamente efetivos em um tipo de verme podem ser ineficazes em outros. Para ser efetivo, um fármaco deve ser capaz de penetrar na cutícula exterior dura do verme ou ter acesso a seu trato alimentar. Isto pode apresentar dificuldades, porque alguns vermes são exclusivamente *hematófagos* (alimentam-se de sangue), enquanto outros são mais bem descritos como “nutridores dos tecidos”. Uma complicação adicional é que muitos helmintos possuem bombas ativas de efluxo de fármacos que reduzem a concentração do fármaco no parasita. A via de administração e a dose dos anti-helmínticos são, portanto, importantes.

Alguns fármacos anti-helmínticos individuais estão descritos rapidamente a seguir, e as indicações para seu uso estão assinaladas na Tabela 54.1. Muitos desses fármacos (p.

ex., **albendazol**, **ivermectina**, **levamisol**, **niclosamida**, **praziquantel** e **tiabendazol**) somente estão disponíveis no Reino Unido com base na “identificação do paciente”.¹ Para cobertura mais abrangente dos fármacos antiparasitários e seu uso nos seres humanos e nos animais, sugerimos que você consulte a literatura citada na bibliografia.

BENZIMIDAZÓIS

Um dos principais grupos de anti-helmínticos usados clinicamente são os benzimidazóis substituídos. Este grupo de agentes de amplo espectro inclui o **mebendazol**, o **tiabendazol** e o **albendazol**. Considera-se que eles atuam através da inibição da polimerização da β -tubulina helmíntica, interferindo, assim, nas funções dependentes dos microtúbulos, tais como a captura de glicose. Eles possuem ação inibidora seletiva, sendo 250-400 vezes mais efetivos na produção deste efeito no tecido helmíntico do que no tecido do mamífero. No entanto, o efeito leva tempo para se desenvolver e os vermes podem não ser expelidos por vários dias. As taxas de cura estão geralmente entre 60% e 100%, na maioria dos parasitas.

Apenas 10% do mebendazol é absorvido depois da administração oral, porém uma refeição gordurosa aumenta a absorção. Ele é rapidamente metabolizado, sendo os metabólitos eliminados na urina e na bile, em 24-48 horas. Ele é geralmente administrado em dose única para os nematódeos filiformes, e duas vezes ao dia, por 3 dias, para infestações por ancilóstomo e por nematelminto. O tiabendazol é rapidamente absorvido pelo trato gastrintestinal, metabolizado muito rapidamente e eliminado pela urina na forma conjugada. Ele é administrado duas vezes ao dia, por 3 dias, em infestações por filárias e *Strongyloides*, e por até 5 dias, em infestações pelo ancilóstomo e pelos nematelmintos. O albendazol também é pouco absorvido, porém, como o mebendazol, isto pode ser aumentado pela alimentação, especialmente a gordurosa. Ele é metabolizado amplamente, em primeira passagem, nos metabólitos sulfóxido e sulfona. É provável que o primeiro seja a forma farmacologicamente ativa.

Os *efeitos adversos* são poucos com o albendazol, ou com o mebendazol, embora alterações gastrintestinais possam ocorrer ocasionalmente. Os efeitos adversos com o tiabendazol são mais frequentes, porém geralmente transitórios; as alterações gastrintestinais são as mais comuns, embora tenham sido relatadas cefaleia, tonturas e sonolência, e possam ocorrer reações alérgicas (febre, erupções cutâneas). O mebendazol não deve ser administrado em mulheres grávidas ou em crianças com menos de 2 anos de idade.

PRAZICUANTEL

O praziquantel é um fármaco anti-helmíntico de amplo espectro e muito ativo, que foi introduzido há mais de 20 anos. Ele é o fármaco de escolha para todas as formas de esquistossomíase e é o agente geralmente usado nos programas de larga escala para erradicação do esquistossomo. Ele também é útil na cisticercose. Ele afeta não apenas os esquistossomos adultos, mas também as formas imaturas e as cercárias — a forma do parasita que infesta os seres humanos, penetrando pela pele.

O fármaco aparentemente compromete a homeostase do Ca^{2+} no parasita, unindo-se aos locais de ligação reconhe-

¹Uma situação relativamente rara na qual o médico procura aprovação de uma companhia farmacêutica para usar um de seus fármacos em um determinado indivíduo. O fármaco ou é “novo” e mostrou resultados promissores nos testes clínicos, mas ainda não foi licenciado, ou, um fármaco já estabelecido, mas que não foi licenciado ainda porque a companhia não solicitou a licença para o produto (possivelmente por razões comerciais).

Tabela 54.1 Principais fármacos usados nas infestações helmínticas

Helminto(s)	Fármaco(s) usado(s)
Nematódeo filiforme (oxiúro) <i>Enterobius vermicularis</i> <i>Strongyloides stercoralis</i> (nematódeo filiforme nos Estados Unidos)	Mebendazol, albendazol, piperazina Albendazol, tiabendazol, ivermectina
Nematelminto comum <i>Ascaris lumbricoides</i>	Levamisol, mebendazol, piperazina
Outros nematelmintos (filárias) <i>Wucheria bancrofti</i> , <i>Loa loa</i> <i>Onchocerca volvulus</i> Filária (<i>Dracunculus medinensis</i>) Triquiníase (<i>Trichinella spiralis</i>) Cisticercose (infestação pela larva da <i>Taenia solium</i>) Tênia (<i>Taenia saginata</i> , <i>Taenia solium</i>) Hidátide (<i>Echinococcus granulosus</i>) Ancilóstomo (<i>Ankylostoma duodenale</i> , <i>Necator americanus</i>) Verme chicote (<i>Trichuris trichiura</i>)	Dietilcarbamazina, ivermectina Ivermectina Praziquantel, mebendazol Tiabendazol, mebendazol Praziquantel, albendazol Praziquantel, niclosamida Albendazol Mebendazol, albendazol Mebendazol, albendazol, dietilcarbamazina
Fascíolas sanguíneas (<i>Schistosoma</i> spp.) <i>S. haematobium</i> <i>S. mansoni</i> <i>S. japonicum</i>	Praziquantel Praziquantel Praziquantel
Larva migrans cutânea <i>Ankylostoma caninum</i>	Albendazol, ivermectina, tiabendazol
Larva migrans visceral <i>Toxocara canis</i>	Albendazol, tiabendazol, dietilcarbamazina

(Baseado principalmente no British National Formulary 2008.)

dos da proteína quinase C, em uma subunidade β dos canais de cálcio controlados por voltagem do esquistossomo (Grenberg, 2005). Isto induz o influxo do íon, com contração rápida e prolongada da musculatura, e a eventual paralisia e morte do verme. O praziquantel também compromete o tegumento do parasita, disponibilizando novos antígenos, e como resultado ele pode tornar-se mais suscetível às respostas imunológicas normais do hospedeiro.

Administrado oralmente, o praziquantel é bem absorvido; parte significativa do fármaco é rapidamente transformada em metabólitos inativos na primeira passagem pelo fígado, e esses metabólitos são eliminados na urina. A meia-vida plasmática do composto original é de 60-90 minutos.

O praziquantel é considerado um fármaco muito seguro, com efeitos adversos mínimos, na dosagem terapêutica. Tais efeitos, quando ocorrem, são geralmente transitórios e raramente de importância clínica. Eles incluem alterações gastrointestinais, tontura, dores musculares e articulares, erupções cutâneas e febre baixa. Os efeitos podem ser mais marcantes nos pacientes com infestação acentuada de vermes e podem ser causados pelos produtos liberados pelos vermes mortos. O praziquantel é considerado seguro para as mulheres grávidas e para as lactantes, propriedade importante para um fármaco que é comumente usado nos programas de controle nacional de doença. Desenvolveu-se alguma resistência a esse fármaco (ver adiante).

PIPERAZINA

A piperazina pode ser usada para tratar infestações pelos nematelmintos comuns (*A. lumbricoides*) e pelo nematódeo filiforme (*E. vermicularis*). Ela inibe reversivelmente a trans-

missão neuromuscular no verme, provavelmente simulando o GABA (Cap. 37), nos canais de cloro controlados pelo GABA no músculo do nematódeo. Os vermes paralisados são expelidos vivos pelos movimentos peristálticos intestinais normais. É administrada juntamente com um laxante, como o sene (Cap. 29), para facilitar a expulsão dos vermes.

A piperazina é administrada oralmente e parte, porém não toda, é absorvida. Ela é parcialmente metabolizada, e o restante é eliminado inalterado, pelos rins. O fármaco possui pouca ação farmacológica no hospedeiro. Quando usada para tratar os nematelmintos, a piperazina é efetiva em dose única. Para os nematódeos filiformes, um período maior (7 dias), em dosagem menor, é necessário.

Os efeitos adversos podem incluir alterações gastrointestinais, urticária e broncoespasmo. Alguns pacientes apresentam tonturas, parestesias, vertigens e dificuldade de coordenação. O fármaco não deve ser administrado a pacientes grávidas ou com função renal ou hepática comprometidas.

NICLOSAMIDA

A niclosamida é amplamente usada no tratamento das infestações pela tênia, juntamente com o praziquantel. O *escólex* (a cabeça do verme que se liga ao intestino do hospedeiro) e um segmento proximal são irreversivelmente danificados pelo fármaco, assim o verme separa-se da parede intestinal e é expelido. Para a *T. solium*, o fármaco é administrado em dose única, após refeição leve, em geral seguida por purgativo 2 horas depois, no caso de os segmentos danificados de tênia liberarem ovos, que não são afetados pelo fármaco. Para outras infecções pela tênia, esta precaução não é necessária. A absorção é desprezível no trato gastrointestinal.

Os *efeitos adversos*: podem ocorrer náuseas, vômitos, prurido e cefaleia de leve intensidade, mas em geral esses efeitos são poucos, infrequentes e transitórios.

DIETILCARBAMAZINA

A dietilcarbamazina é um derivado da piperazina, ativo nas infecções pelas filárias causadas por *B. malayi*, *W. bancrofti* e *L. loa*. A dietilcarbamazina rapidamente remove as microfilárias da circulação sanguínea e possui efeito limitado nos vermes adultos dentro dos linfáticos, com pouca ação nas microfilárias *in vitro*. Pode agir alterando o parasita de tal modo que ele se torna suscetível às respostas imunológicas normais do hospedeiro. Ela também pode interferir com o metabolismo araquidônico helmíntico.

O fármaco é bem absorvido por administração oral e é distribuído pelas células e tecidos do corpo, exceto o tecido adiposo. Ela é parcialmente metabolizada, e tanto o fármaco original quanto seus metabólitos são totalmente eliminados na urina em 48 horas.

Os *efeitos adversos* são comuns porém transitórios, desaparecendo em cerca de 1 dia, mesmo se o fármaco continuar sendo administrado. Os efeitos adversos do fármaco em si incluem alterações gastrintestinais, artralgias, cefaleia e sensação geral de fraqueza. Os efeitos adversos alérgicos referentes aos produtos das filárias mortas são comuns e variam com a espécie do verme. Em geral, estes começam durante o primeiro dia de tratamento e duram 3-7 dias; eles incluem reações cutâneas, aumento das glândulas linfáticas, tonturas, taquicardia, além de alterações gastrintestinais e respiratórias. Quando estes sintomas desaparecem, doses maiores do fármaco podem ser administradas sem problemas adicionais. O fármaco não é usado em pacientes com oncocercose, nos quais podem surgir importantes efeitos adversos.

LEVAMISOL

O levamisol é efetivo em infestações pelo nematelminto mais comum (*A. lumbricoides*). Ele possui ação nicotina-símile (Cap. 13), estimulando e, subsequentemente, bloqueando as junções neuromusculares. Os vermes paralisados são, então, expelidos nas fezes. Os ovos não são destruídos. O fármaco é administrado oralmente, é rapidamente absorvido e é amplamente distribuído. Ele atravessa a barreira hematoencefálica. Ele é metabolizado no fígado em metabólitos inativos, que são eliminados através do rim. Sua meia-vida plasmática é de 4 horas.

Quando o tratamento em dose única é usado, os *efeitos adversos*, tais como distúrbios gastrintestinais leves, são poucos e desaparecem logo.

IVERMECTINA

Introduzida primeiramente em 1981, para uso veterinário, a ivermectina é segura e muito efetiva em seres humanos; é frequentemente usada nas campanhas de saúde pública em todo o mundo.² Ela também obteve bons resultados contra a *W. bancrofti*, causadora da elefantíase. A dose única destrói as microfilárias imaturas de *O. volvulus*, porém não os vermes adultos. A ivermectina é a primeira escolha de fármaco para a oncocercose, que causa a cegueira do rio e reduz a incidência de cegueira em até 80%. Também é ativa contra vermes redondos: nematódeos comuns, verme-chicote e vermes chatos, tanto do Reino Unido (*E. vermicularis*), quanto na variante americana (*S. stercoralis*), mas não é ativa em ancilóstomos.

Quimicamente, a ivermectina é um agente semissintético derivado de um grupo de substâncias naturais, as *avermecti-*

nas, obtidas a partir de um microrganismo actinomicético. O fármaco é administrado oralmente e possui meia-vida de 11 horas. Considera-se que a ivermectina destrói o verme pelas aberturas dos canais iônicos de cloro controlados pelo glutamato (encontrados somente nos invertebrados) e pelo aumento da condutância ao Cl⁻; e, ainda, por ligar-se em um novo local alostérico no receptor nicotínico da acetilcolina, causa aumento na transmissão e leva à paralisia motora; ou ligando-se a receptores de GABA.

Os *efeitos adversos* incluem erupções cutâneas e prurido, mas em geral o fármaco é muito bem tolerado. Uma exceção interessante na medicina veterinária é a toxicidade para o SNC em cães da raça *collie* (Cap. 8).

RESISTÊNCIA AOS FÁRMACOS ANTI-HELMÍNTICOS

A resistência aos fármacos anti-helmínticos é um problema generalizado e crescente, afetando não apenas os seres humanos, mas também o mercado de saúde animal. Durante os anos de 1990, as infestações helmínticas nas ovelhas (e em menor extensão no gado) desenvolveram graus variados de resistência a vários fármacos anti-helmínticos. Os parasitas que desenvolveram tal resistência passaram esta capacidade à sua prole, levando ao fracasso no tratamento. O uso generalizado de agentes anti-helmínticos na lavoura foi relacionado com a expansão das espécies resistentes.

Há, provavelmente, vários mecanismos moleculares que contribuem para a resistência ao fármaco. A presença da glicoproteína-P transportadora (Cap. 8) em algumas espécies de nematódeos já foi mencionada, e agentes como o **verapamil**, que bloqueiam esse transportador nos tripanossomos, pode parcialmente reverter a resistência aos benzimidazóis. No entanto, alguns aspectos da resistência ao benzimidazol podem ser atribuídos a alterações em sua capacidade de ligação de alta afinidade com a β -tubulina parasitária. Da mesma forma, a resistência ao levamisol está associada a mudanças na estrutura do receptor nicotínico da acetilcolina.

A maneira pela qual os helmintos enganam o sistema imunológico do hospedeiro é de grande significância. Ainda que eles possam prosperar nos locais imunologicamente expostos, como os linfáticos ou a corrente sanguínea, muitos possuem vida longa e podem coexistir com seus hospedeiros por muitos anos, sem afetar seriamente sua saúde, ou, em alguns casos, sem sequer serem notados. É impressionante que as duas famílias principais de helmintos, embora evoluindo separadamente, demonstrem estratégias similares para evitar a destruição pelo sistema imunológico. Claramente, isto deve ser de fundamental valor para a sobrevivência das espécies.

▼ No Capítulo 6, discutimos os dois tipos principais de estratégias adaptativas imunológicas, denominadas de respostas *Th1* e *Th2*, sendo a última caracterizada pelo desenvolvimento de resposta mediada por anticorpo, em vez do desenvolvimento de resposta imunológica mediada pelas células. Parece que muitos helmintos podem, de fato, explorar esse mecanismo, desviando o sistema imunológico da resposta *Th1* local, que seria potencialmente mais danosa ao parasita, e promovendo, em vez disso, um tipo modificado de resposta *Th2* sistêmica. Isto está associado à produção de citocinas "anti-inflamatórias", como a interleucina-10, favorável aos, ou pelo menos mais bem tolerada pelos parasitas. A imunologia subjacente é complexa (Pearce & MacDonald, 2002; Maizels *et al.*, 2004).

Ironicamente, a capacidade dos helmintos em modificar a resposta imunológica do hospedeiro desta forma, pode ter algum valor na sobrevivência dos próprios hospedeiros. Por exemplo, além do efeito anti-inflamatório exercido pelas infecções helmínticas, vê-se também a rápida cicatrização dos ferimentos. Claramente, isto é uma vantagem para os parasitas que têm que penetrar nos tecidos sem destruí-lo, além de também poder ser benéfico para o hospedeiro. Propôs-se que as infestações helmínticas podem mitigar algumas formas de malária e de outras doenças,

²A ivermectina é fornecida pelos produtores de graça, nos países onde a cegueira do rio é endêmica. Devido ao fato de os vermes se desenvolverem lentamente, uma única dose anual de ivermectina é suficiente para prevenir a doença.

possivelmente conferindo vantagens de sobrevivência nas populações em que estas doenças são endêmicas. De fato, a infestação deliberada dos pacientes com doença de Crohn com helmintos foi avaliada como uma estratégia para reduzir a reincidência da doença (Hunter & McKay, 2004; Reddy & Fried, 2007). Pelo lado negativo, entretanto, elas podem também reduzir a eficácia dos programas de vacinação contra a tuberculose que dependem de uma resposta forte do tipo Th1 (Elias et al., 2006).

Com base em que as respostas Th2 podem reciprocamente inibir o desenvolvimento de doenças induzidas por Th1, há, também, a hipótese de que a ausência comparativa da doença de Crohn, bem como de algumas outras doenças autoimunes, nos países em desenvolvimento, possa estar associada à elevada incidência de infestações parasitárias, e o aumento da incidência dessas moléstias no ocidente estaria associado à superior assistência sanitária e à reduzida incidência de infestação por helmintos! Este tipo de argumento é geralmente conhecido como a “hipótese higiênica”.

VACINAS E OUTROS NOVOS ENFOQUES

Apesar da enormidade do problema clínico, houve recentemente alguns pequenos acréscimos de fármacos anti-helmínticos. Em uma nota mais positiva, o sequenciamento dos transcriptomas de vários helmintos pode tornar possível a criação de espécies transgênicas que expressem as mutações encontradas nos vermes parasitários resistentes, promovendo,

assim, novas visões sobre os mecanismos subjacentes à resistência. Além disso, tais bancos de dados podem revelar novos fármacos-alvo, assim como a abertura do caminho para outros tipos de agentes anti-helmínticos, como também para aqueles baseados no DNA antissenso ou no RNA de pequena interferência (Boyle & Yoshino, 2003).

Mais progresso tem ocorrido no campo das vacinas anti-helmínticas pelo uso da tecnologia do DNA recombinante. Antígenos proteicos na superfície do estágio larval (intensamente infestante) foram clonados e usados como imunógenos. Um sucesso considerável foi atingido no campo da veterinária, com vacinas para microrganismos, tais como *T. ovis* e *E. granulosus* (em ovelhas), bem como *T. saginata* (no gado) e *Taenia solium* (nos porcos), com percentuais de cura relatados frequentemente de 90%-100% (Dalton & Mulcahy, 2001; Lightowlers et al., 2003). Um sucesso qualificado também foi obtido com vacinas para outras espécies de helmintos (Capron et al., 2005; McManus & Loukas, 2008).

Vacinas de helmintos eficazes revolucionariam o tratamento dessas infecções generalizadas, minimizariam o problema da resistência ao fármaco e reduziram o peso ambiental dos resíduos dos pesticidas que, algumas vezes, ocorrem como consequência das campanhas de controle anti-helmíntico exageradas. Olhando mais para o futuro, pode ser possível desenvolver vacinas de DNA contra estes microrganismos sem produzir imunógeno algum com base proteica.

REFERÊNCIAS E LEITURA ADICIONAL

Artigos genéricos sobre helmintos e suas moléstias

- Drake, L.J., Bundy, D.A., 2001. Multiple helminth infections in children: impact and control. *Parasitology* 122 (Suppl.), S73-S81. (O título é autoexplicativo)
- Horton, J., 2003. Human gastrointestinal helminth infections: are they now neglected diseases? *Trends Parasitol.* 19, 527-531. (Revisão acessível sobre infecções causadas por helmintos e seus tratamentos)

Fármacos anti-helmínticos

- Boyle, J.P., Yoshino, T.P., 2003. Gene manipulation in parasitic helminths. *Int. J. Parasitol.* 33, 1259-1268. (Trata de abordagens como a terapia antissenso; apenas para o leitor interessado)
- Burkhardt, C.N., 2000. Ivermectin: an assessment of its pharmacology, microbiology and safety. *Vet. Hum. Toxicol.* 42, 30-35. (Artigo útil que enfoca a farmacologia da ivermectina)
- Croft, S.L., 1997. The current status of antiparasite chemotherapy. *Parasitology* 114, S3-S15. (Cobertura abrangente dos atuais fármacos e resumo das abordagens a possíveis futuros agentes)
- Dayan, A.D., 2003. Albendazole, mebendazole and praziquantel. Review of non-clinical toxicity and pharmacokinetics. *Acta Trop.* 86, 141-159. (Revisão abrangente da farmacocinética e da toxicidade desses importantes fármacos)
- Geary, T.G., Sangster, N.C., Thompson, D.P., 1999. Frontiers in anthelmintic pharmacology. *Vet. Parasitol.* 84, 275-295. (Registro cuidadoso das dificuldades associadas ao tratamento farmacológico)
- Greenberg, R.M., 2005. Are Ca²⁺ channels targets of praziquantel action? *Int. J. Parasitol.* 35, 1-9. (Revisão interessante sobre a ação do praziquantel para aqueles que desejam se aprofundar no assunto)
- Liu, L.X., Weller, P.F., 1996. Antiparasitic drugs. *N. Engl. J. Med.* 334, 1178-1184. (Excelente abordagem geral dos fármacos antiparasitários e de seus usos clínicos)
- Prichard, R., Tait, A., 2001. The role of molecular biology in veterinary parasitology. *Vet. Parasitol.* 98, 169-194. (Excelente revisão da aplicação da biologia molecular para a compreensão do problema da resistência aos fármacos e para o desenvolvimento de novos agentes anti-helmínticos)
- Robertson, A.P., Bjorn, H.E., Martin, R.J., 2000. Praziquantel resistance alters nematode nicotinic acetylcholine receptor single channel properties. *Eur. J. Pharmacol.* 394, 1-8. (Um artigo de pesquisa sobre as interações do praziquantel e levamisol com o receptor nicotínico dos nematódeos e o mecanismo proposto para resistência ao fármaco. Interessante, mas talvez um pouco técnico para o público em geral)

Vacinas anti-helmínticas

- Capron, A., Riveau, G., Capron, M., Trottein, F., 2005. Schistosomes: the road from host-parasite interactions to vaccines in clinical trials. *Trends Parasitol.* 21, 143-149. (Boa revisão geral sobre a resposta imune à infecção pelo parasita e desenvolvimento de vacinas)
- Dalton, J.P., Mulcahy, G., 2001. Parasite vaccines—a reality? *Vet. Parasitol.* 98, 149-167. (Discussão interessante sobre as esperanças e armadilhas das vacinas)
- Dalton, J.P., Brindley, P.J., Knox, D.P. et al., 2003. Helminth vaccines: from mining genomic information for vaccine targets to systems used for protein expression. *Int. J. Parasitol.* 33, 621-640. (Muito abrangente, mas algumas partes podem ser bastante complexas para aqueles que não são especialistas no assunto)
- Lightowlers, M.W., Colebrook, A.L., Gauci, C.G. et al., 2003. Vaccination against cestode parasites: anti-helminth vaccines that work and why. *Vet. Parasitol.* 115, 83-123. (Revisão muito abrangente para o leitor dedicado!)
- McManus, D.P., Loukas, A., 2008. Current status of vaccines for schistosomiasis. *Clin. Microbiol. Rev.* 21, 225-242. (Uma pesquisa muito abrangente da teoria e desenvolvimento de vacinas para esquistossomose. Boa para o leitor comprometido)

Reação de helmintos a processos imunológicos e seus potenciais usos terapêuticos

- Elias, D., Akuffo, H., Britton, S., 2006. Helminthes could influence the outcome of vaccines against TB in the tropics. *Parasite Immunol.* 28, 507-513. (Introdução fácil de ler sobre esse fenômeno para aqueles que querem se aprofundar nesse tópico)
- Hunter, M.M., McKay, D.M., 2004. Review article: helminths as therapeutic agents for inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 19, 167-177. (Revisão fascinante sobre os potenciais usos terapêuticos dos helmintos e por que eles podem ajudar)
- Maizels, R.M., Balic, A., Gomez-Escobar, N. et al., 2004. Helminth parasites—masters of regulation. *Immunol. Rev.* 201, 89-116. (Revisão excelente e muito abrangente que trata dos mecanismos da evasão imune; algumas partes são complicadas para aqueles que não são especialistas no assunto)
- Pearce, E.J., MacDonald, A.S., 2002. The immunobiology of schistosomiasis. *Nat. Rev. Immunol.* 2, 499-512. (Trata principalmente da imunologia das infecções por esquistossomos em camundongos)
- Reddy, A., Fried, B., 2007. The use of *Trichuris suis* and other helminth therapies to treat Crohn's disease. *Parasitol. Res.* 100, 921-927. (Excelente revisão sobre essa interessante área terapêutica)

Fármacos anticâncer

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Neste capítulo, falamos do câncer e da terapia anticâncer, enfatizando primeiro a patogênese do câncer, antes de descrever os fármacos que podem ser usados terapeuticamente. Por fim, consideramos até que ponto o nosso conhecimento da biologia do câncer está levando a novos tratamentos. A utilização de isótopos radiativos para o tratamento do câncer está além do escopo deste livro.

INTRODUÇÃO

O câncer é doença caracterizada pela multiplicação e disseminação descontroladas de formas anômalas de células do próprio corpo. Trata-se da segunda causa de óbito mais comum em nações desenvolvidas (as doenças cardiovasculares possuem a distinção duvidosa de encabeçar essa lista) e uma em cada três pessoas terá o diagnóstico de câncer durante a vida. No Reino Unido, mais de 365.000 novos casos de câncer foram relatados e a mortalidade em 2006 foi superior a 154.000 (Cancer Research UK). O câncer é responsável por cerca de um quarto de todos os óbitos no Reino Unido, e o câncer de pulmão e o de intestino representam a maioria dos casos, seguidos de perto pelo câncer de mama e pelo câncer de próstata. As estatísticas da maioria dos outros países desenvolvidos apresentam praticamente os mesmos dados. À primeira vista, os números da incidência nos últimos 100 anos, ou em torno disso, dão a impressão de que a doença está aumentando nos países desenvolvidos, mas o câncer é basicamente doença dos estágios posteriores da vida e, com os avanços na saúde pública e na ciência médica, maior número de pessoas vive hoje até idade mais avançada, na qual estão mais suscetíveis ao desenvolvimento dessa doença.

Os termos *câncer*, *neoplasia maligna* (neoplasia significa simplesmente “novo crescimento”) e *tumor maligno* são sinônimos. Tanto tumores benignos quanto malignos manifestam proliferação descontrolada, mas os últimos distinguem-se pela sua capacidade de *desdiferenciação*, de *invasividade* e de *metastatizar* (espalhar-se para outras partes do corpo). Neste capítulo, vamos concentrar-nos apenas na terapia da neoplasia maligna ou câncer. O surgimento dessas características anômalas reflete padrões alterados de expressão genética nas células cancerosas, como resultado de mutações genéticas herdadas ou adquiridas.

Existem três enfoques principais ao tratamento do câncer estabelecido — *excisão cirúrgica*, *radioterapia* e *terapia com fármacos* (em geral denominada *quimioterapia*) — e o valor relativo de cada um desses enfoques depende do tipo de tumor e do estágio do seu desenvolvimento. A quimioterapia pode ser usada como monoterapia ou associada a outras formas de terapia.

Comparada com a da doença bacteriana, a quimioterapia do câncer apresenta dificuldade significativa. Em termos bioquímicos, os microrganismos são diferentes, tanto quantitativa como qualitativamente, das células humanas (Cap. 49), e as células cancerosas e as células normais são tão parecidas, na maioria dos aspectos, que é mais difícil encontrar diferenças gerais, exploráveis e bioquímicas entre elas.

Recentemente, o foco da quimioterapia contra o câncer foi ampliado para incluir, assim como *fármacos citotóxicos* convencionais (que atuam em todas as células, e contam com uma pequena margem de seletividade para serem utilizados como agentes anticâncer), muitos fármacos que afetam tanto a regulação hormonal do crescimento do tumor quanto o controle do ciclo celular defeituoso, que é a base da malignidade (ver a seguir e no Cap. 5). Em geral, este tem sido um dos campos mais frutíferos do desenvolvimento de fármacos nos últimos anos, nos quais a genômica e os biofármacos desempenharam o papel principal. Aparentemente, o fluxo de inovações continuará.

A PATOGÊNESE DO CÂNCER

Para entender a ação e os problemas dos agentes anticâncer atuais e para enfrentar as dificuldades terapêuticas que precisam ser vencidas pelos reputados novos fármacos, é importante considerar em mais detalhes a biopatologia dessa doença.

As células cancerosas manifestam, em graus variados, quatro características que as distinguem das células normais, que são:

- *proliferação* descontrolada
- *desdiferenciação* e perda de função
- *invasividade*
- *metástase*.

A GÊNESE DE UMA CÉLULA CANCEROSA

Uma célula normal torna-se cancerosa em decorrência de uma ou mais mutações em seu DNA, que pode ser herdada ou adquirida, geralmente através da exposição a vírus ou substâncias *cancerígenas* (p. ex., produtos que contêm tabaco, amianto). Um bom exemplo é o câncer de mama: mulheres que herdam uma única cópia defeituosa dos genes de supressão tumoral *BRCA1* e *BRCA2* (ver adiante) apresentam risco maior para o desenvolvimento do câncer de mama. Entretanto, a carcinogênese é processo complexo de múltiplos estágios, em geral envolvendo mais de uma alteração genética, bem como outros fatores *epigenéticos* (hormonais, cocarcinogênicos e efeitos de promoção tumoral etc.) que, por si sós, não levam ao câncer, mas aumentam a probabilidade de que mutações genéticas terminem por resultar em câncer.

Existem duas categorias principais de alterações genéticas importantes:

1. A ativação de *proto-oncogenes* a *oncogenes*. Proto-oncogenes são genes que normalmente controlam a divisão, apoptose e diferenciação celular (Cap. 5), mas que podem converter-se em oncogenes, os quais induzem alterações malignas por ação viral ou carcinogênica.
2. A inativação de *genes de supressão tumoral*. As células normais contêm genes capazes de suprimir alterações malignas — denominados genes de supressão tumoral (antioncogenes) — e mutações nesses genes podem estar associadas a vários cânceres diferentes. A perda de função dos genes de supressão tumoral pode ser um evento crítico na carcinogênese.

Cerca de 30 genes de supressão tumoral e 100 oncogenes dominantes já foram identificados. As alterações que levam à malignidade resultam de mutações pontuais, amplificação do gene ou translocação cromossômica, em geral causadas por vírus ou carcinógenos químicos.

AS CARACTERÍSTICAS ESPECIAIS DAS CÉLULAS CANCEROSAS

PROLIFERAÇÃO DESCONTROLADA

Muitas células saudáveis na medula óssea e no epitélio do trato gastrointestinal, por exemplo, têm a propriedade de divisão rápida contínua e geralmente não é verdadeira a afirmação de que as células cancerígenas proliferam-se mais rapidamente que as normais. Algumas células cancerosas multiplicam-se lentamente (p. ex., aquelas dos tumores de células do plasma) e algumas com maior rapidez (p. ex., as células do linfoma de Burkitt). A questão crucial é que as células cancerosas *desviaram-se do mecanismo que normalmente regula a divisão celular e o crescimento tecidual*. É esse aspecto, e não sua velocidade de proliferação, que as distingue das células normais.

Quais são as alterações que levam à proliferação descontrolada das células tumorais? A inativação de genes de supressão tumoral ou a transformação de proto-oncogenes

em oncogenes pode conferir autonomia de crescimento a uma célula e, assim, promover a proliferação descontrolada ao produzir alterações em diversos sistemas celulares (Fig. 55.1), incluindo:

- *fatores de crescimento*, seus receptores e vias de sinalização
- nos *transdutores do ciclo celular*, como, por exemplo, ciclinas, quinases dependentes de ciclinas (cdks) ou inibidores de cdk.
- no *mecanismo apoptótico* que normalmente coordena as células anômalas
- na *expressão da telomerase*
- nos *vasos sanguíneos locais*, resultando em angiogênese direcionada ao tumor.

Potencialmente, todos os genes que codificam os componentes citados poderiam ser considerados como oncogenes ou genes de supressão tumoral (Fig. 55.2), embora nem todos estejam igualmente propensos à transformação maligna. É preciso entender que a transformação maligna de diversos componentes é necessária ao desenvolvimento do câncer.

Resistência à apoptose

Apoptose é a morte celular programada (Cap. 5), e mutações genéticas nos genes antiapoptóticos normalmente são pré-

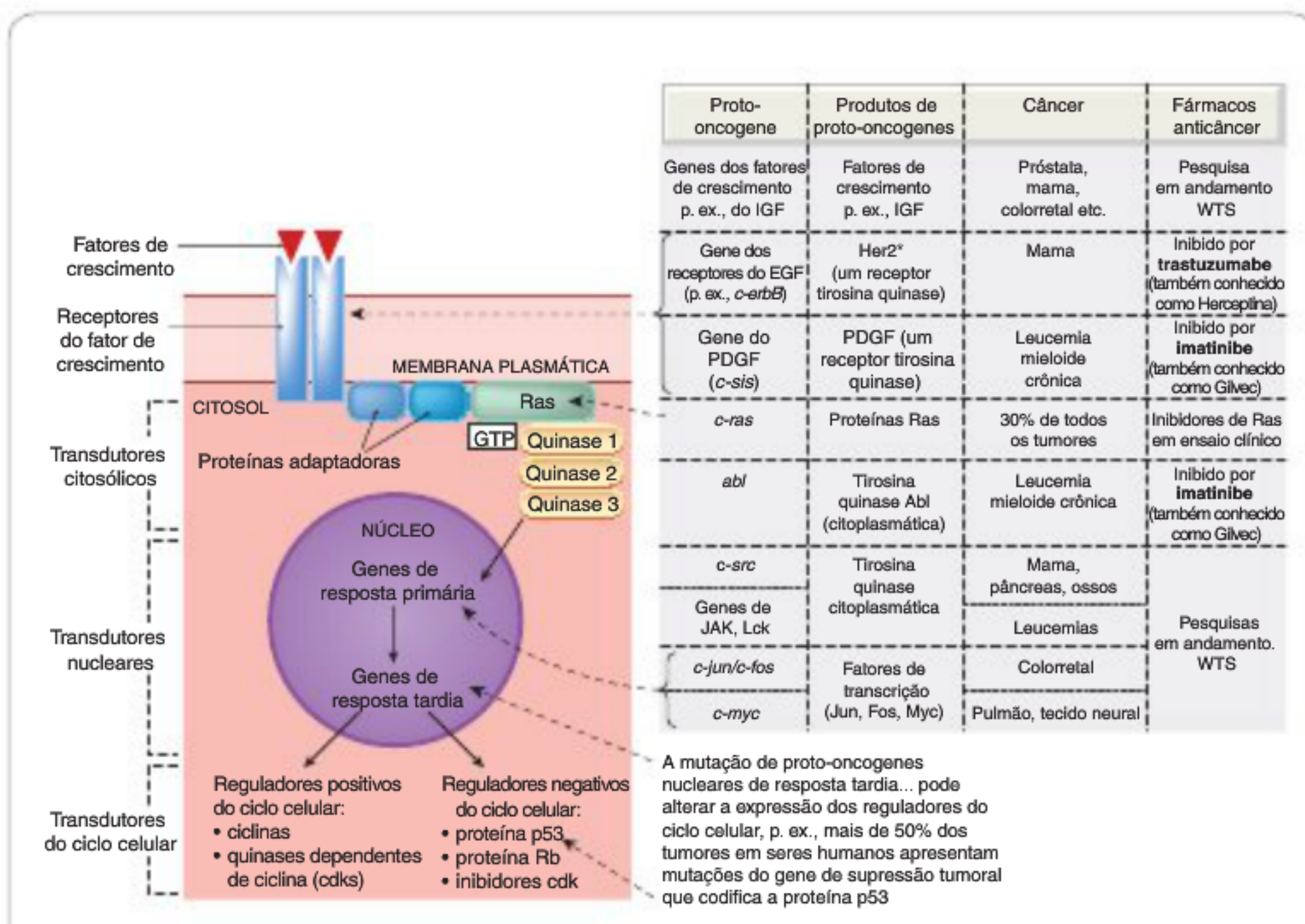


Fig. 55.1 Vias de transdução do sinal iniciadas por fatores de crescimento e sua relação com o desenvolvimento do câncer. Alguns exemplos de proto-oncogenes e substâncias que os codificam estão ilustrados nesta tabela, bem como exemplos de cânceres associados à sua conversão em oncogenes. Os fármacos (alguns disponíveis, outros em estudo) também são mostrados. Muitos receptores do fator de crescimento são tirosina quinases, sendo que os transdutores citosólicos incluem proteínas adaptadoras que ligam-se a resíduos de tirosina fosforilada nos receptores. Proteínas Ras são proteínas ligadas ao nucleotídeo guanina e têm ação GTPase; ação GTPase diminuída significa que a Ras permanece ativa. EGF, fator de crescimento epidérmico; IGF, fator de crescimento insulina-símile; PDGF, fator de crescimento derivado de plaquetas; WTS, observe este espaço. *Her2 também é denominado *her2/neu*.

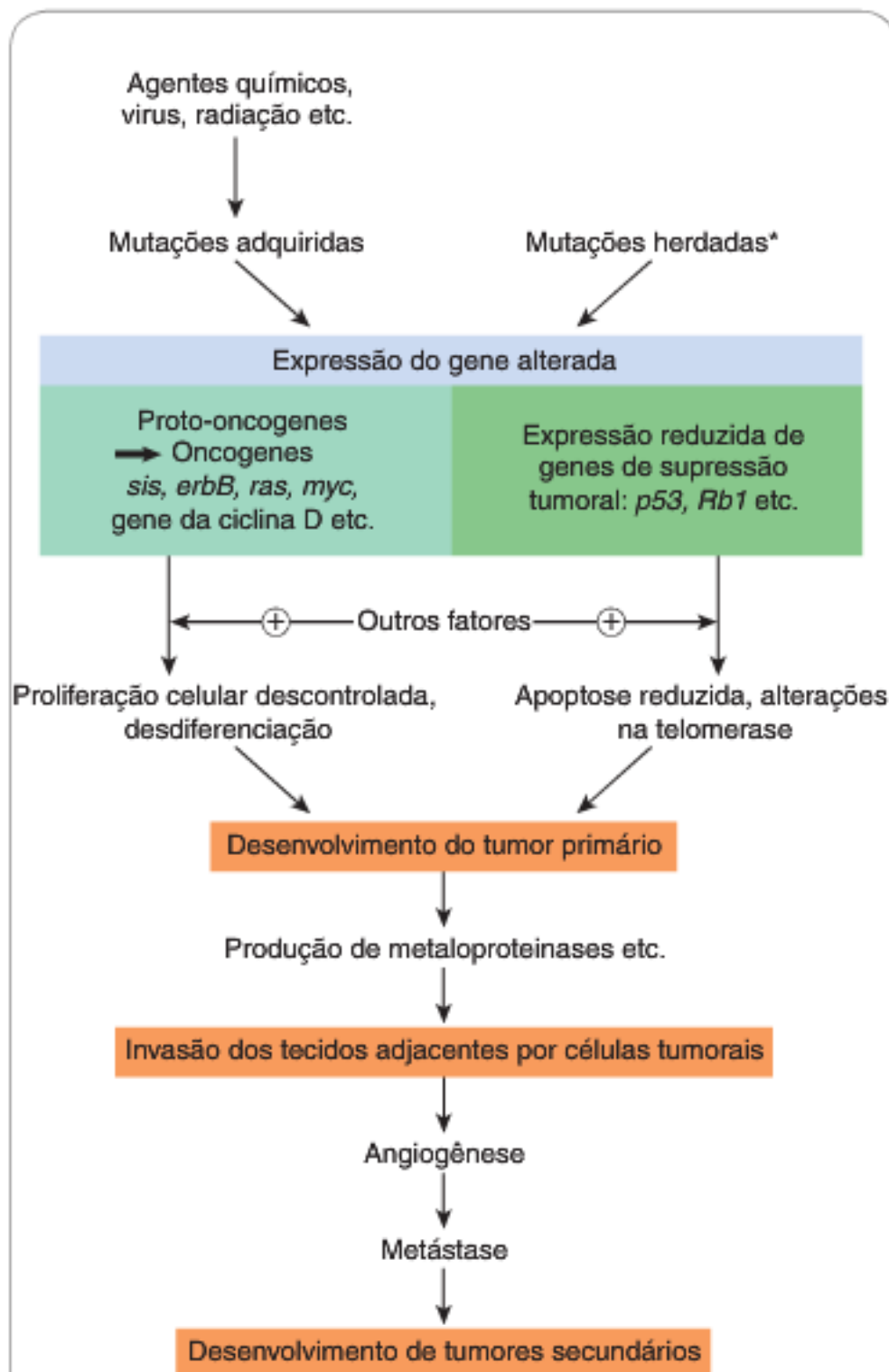


Fig. 55.2 Diagrama simplificado da gênese do câncer. O diagrama resume as informações dadas no texto. Normalmente, a gênese do câncer é multifatorial, envolvendo mais de uma alteração genética. "Outros fatores", conforme especificados anteriormente, podem envolver as ações de promotores, cocarcinógenos, hormônios etc., que, se por si sós não são carcinogênicos, aumentam a probabilidade da(s) mutação(ões) genética(s) vir(em) a resultar em câncer.

requisito para o câncer; na verdade, a resistência à apoptose é marco importante da doença, podendo ser causada pela inativação de fatores pró-apoptóticos ou pela ativação de fatores antiapoptóticos.

Expressão da telomerase

Os telômeros são estruturas especializadas que recobrem os terminais dos cromossomos — como os pequenos tubos de metal na ponta dos cadarços de sapatos — protegendo-os da degradação, da recomposição e da fusão com outros cromossomos. Além disso, a DNA polimerase não consegue duplicar facilmente os últimos poucos nucleotídeos nos terminais do DNA, e os telômeros impedem a perda dos genes "terminais". Com cada ciclo de divisão celular, uma porção do telômero sofre erosão, de maneira que acaba por tornar-se não funcional. Neste ponto, a replicação do DNA para a célula torna-se senescente.

Células que se dividem com rapidez, como as células-tronco e as da medula óssea, células da linha germinal e do epitélio do trato gastrointestinal, expressam a *telomerase*,

enzima que mantém e estabiliza os telômeros. Se, por um lado, ela está ausente na maioria das células somáticas diferenciadas, cerca de 95% dos tumores malignos em estágio final expressam de fato essa enzima, e é isto o que pode conferir "imortalidade" às células cancerosas.

O controle dos vasos sanguíneos relacionados com o tumor

Os fatores já descritos aqui levam à proliferação descontrolada de células cancerosas individuais, mas outros fatores, particularmente o suprimento de sangue, determinam o crescimento real de um tumor sólido. Tumores de 1-2 mm de diâmetro podem obter nutrientes por difusão, mas qualquer expansão adicional requer *angiogênese*, ou seja, desenvolvimento de novos vasos sanguíneos. A angiogênese ocorre em resposta a fatores de crescimento produzidos pelo tumor em evolução (Griffioen & Molema, 2000).

DESDIFERENCIAÇÃO E PERDA DE FUNÇÃO

A multiplicação de células normais em determinado tecido começa com a divisão de células-tronco indiferenciadas dando origem a *células-filhas*. Essas células-filhas, eventualmente, diferenciam-se e tornam-se células maduras do tecido em questão, prontas para realizar suas funções programadas. Por exemplo, quando os fibroblastos amadurecem, eles secretam e organizam a matriz extracelular; células musculares amadurecidas são capazes de contrair-se. Uma das principais características das células cancerosas é que elas desdiferenciam-se em graus variados. Em termos gerais, cânceres mal diferenciados multiplicam-se com mais rapidez e acarretam prognóstico pior que cânceres bem diferenciados.

INVASIVIDADE

Células normais não são, em geral, encontradas fora do seu tecido "determinado" de origem. Isto ocorre porque, durante a diferenciação e o crescimento de tecidos e órgãos, as células normais desenvolvem certas relações espaciais umas com as outras. Essas relações são mantidas por diversos fatores de sobrevivência específicos dos tecidos que impedem a apoptose (Cap. 5). Assim, qualquer célula que escape acidentalmente perde esses sinais de sobrevivência e morre.

Por isso, embora as células do epitélio mucoso normal do reto proliferem-se de forma contínua à medida que o revestimento se desintegra, elas permanecem como epitélio de revestimento. O câncer da mucosa retal, por comparação, invade outros tecidos que formam o reto e, com frequência, os tecidos de outros órgãos pélvicos. As células cancerosas não só perderam, pela mutação, as restrições que possuem nas células normais, como também secretam enzimas (p. ex., metaloproteínas; Cap. 5), que desintegram a matriz extracelular, permitindo que elas se movam.

METÁSTASES

Metástases são tumores ("secundários"), formados por células que foram liberadas do *tumor primário* ou inicial, e que atingiram outros locais através de vasos sanguíneos ou do sistema linfático, pelo transporte para outras células, ou como resultado da sua desintegração nas cavidades corporais. As metástases são a principal causa de mortalidade e morbidade na maioria dos cânceres e constituem grande problema na terapia do câncer.

Conforme já assinalado antes, o deslocamento ou a migração anômala de células normais levaria à morte celular programada como consequência da retirada dos fatores antiapoptóticos fundamentais. Células cancerosas que metastatizam sofreram uma série de alterações genéticas que alteram suas respostas aos fatores reguladores que controlam a arquitetura celular dos tecidos normais, permitindo que elas se estabeleçam "extraterritorialmente". O crescimento local

de novos vasos sanguíneos induzido pelo tumor (ver anteriormente) favorece a metástase.

Tumores secundários acometem com mais frequência certos tecidos, em relação a outros. Por exemplo, é comum a ocorrência de metástases de cânceres de mama no pulmão, nos ossos e no cérebro. A razão disso é que as células do câncer de mama expressam receptores de quimiocinas, tais como o CXR4 (Cap. 17) em suas superfícies, e quimiocinas que reconhecem esses receptores são expressas em grandes quantidades nesses tecidos, mas não em outros (p. ex., rim), facilitando o acúmulo seletivo de células nesses locais.

PRINCÍPIOS GERAIS DA AÇÃO DE FÁRMACOS ANTICÂNCER CITOTÓXICOS

Em experimentos com leucemias transplantáveis de crescimento rápido em camundongos, descobriu-se que uma determinada dose terapêutica de um fármaco citotóxico¹ destrói uma fração constante das células malignas. Assim, uma dose que destrói 99,99% das células, se utilizada para tratar um tumor com 10^{11} células, ainda deixará 10 milhões (10^7) de células malignas viáveis. Assim, como o mesmo princípio se aplica a tumores de crescimento rápido em seres humanos, os esquemas de quimioterapia têm como objetivo produzir o maior número possível de destruição do total de células porque, em contraste com o que ocorre nos microrganismos, não se pode depender totalmente dos mecanismos de defesa imunológica do hospedeiro contra as células malignas remanescentes.

Uma das principais dificuldades em tratar o câncer é que o crescimento do tumor, geralmente, já está muito avançado antes do seu diagnóstico. Vamos supor que um tumor surge de uma única célula e que o crescimento seja exponencial, o que pode perfeitamente ocorrer nos estágios iniciais. O tempo de “duplicação” varia, sendo, por exemplo, em torno de 24 horas no linfoma de Burkitt, 2 semanas no caso de algumas leucemias e 3 meses nos cânceres mamários. Cerca de 30 duplicações seriam necessárias para produzir massa de células com diâmetro de 2 cm, contendo 10^9 células. Um tumor como este está dentro dos limites dos procedimentos diagnósticos, muito embora pudesse passar despercebido se surgisse em um tecido como o fígado. Outras 10 duplicações produziriam 10^{12} células, massa tumoral mais passível de ser letal, e que mediria cerca de 20 cm de diâmetro, se fosse uma única massa sólida.

Entretanto, o crescimento exponencial contínuo desse tipo não ocorre normalmente. No caso da maioria dos tumores sólidos (p. ex., do pulmão, do estômago, do útero e outros), diferente das leucemias (tumores dos leucócitos), a taxa de crescimento cai conforme a neoplasia cresce. Em parte, isso é devido ao fato de o tumor superar a capacidade do seu suprimento sanguíneo, e, em parte, porque nem todas as células proliferam-se de forma contínua. As células de um tumor sólido podem ser consideradas de acordo com três compartimentos:

1. *Compartimento A* consiste em células em divisão, possivelmente em ciclo celular contínuo.
2. *Compartimento B* consiste em células em repouso (fase G_0) que, embora não se dividam, têm potencial para fazê-lo.
3. *Compartimento C* consiste em células não mais capazes de dividirem-se, mas que contribuem para o volume do tumor.

Essencialmente, apenas as células no *compartimento A*, que podem formar no máximo 5% de alguns tumores sólidos, são suscetíveis aos principais fármacos citotóxicos atuais, conforme explicado adiante. As células no *compartimento C* não representam problema, mas é a existência do *compartimento B* que dificulta a quimioterapia do câncer, já que essas células não são muito sensíveis aos fármacos citotóxicos e são passíveis de reentrar no *compartimento A* depois da quimioterapia.

A maioria dos fármacos anticâncer, sobretudo os citotóxicos, afeta apenas um aspecto característico da biologia da célula cancerosa — a divisão celular —, mas não têm nenhum efeito inibidor específico na invasividade, na perda de diferenciação ou na tendência para criar metástases. Em muitos casos, a ação antiproliferativa resulta de ação durante a fase S do ciclo celular, e o dano resultante ao DNA inicia a apoptose (ver anteriormente). Além disso, na medida em que seu alvo principal é a divisão celular, elas afetarão todos os tecidos normais em divisão rápida, e assim é provável que produzam, em maior ou menor grau, os seguintes efeitos tóxicos gerais:

- *toxicidade à medula óssea* (mielossupressão) com queda na produção de leucócitos e, portanto, queda na resistência a infecções
- *comprometimento da cicatrização*
- *perda de pelos/cabelos* (alopecia)
- *dano ao epitélio gastrintestinal* (incluindo membranas da mucosa oral)
- *depressão do crescimento* em crianças
- *esterilidade*
- *teratogenicidade*.

Os agentes citotóxicos podem ser, ainda, em algumas circunstâncias, por si só carcinogênicos. A rápida destruição

Patogênese e quimioterapia do câncer: princípios gerais



- O câncer surge como resultado de uma série de alterações genéticas e epigenéticas. As principais lesões são:
 - inativação de genes de supressão tumoral
 - ativação de oncogenes (mutação dos genes normais que controlam a divisão celular e outros processos).
- As células cancerosas apresentam quatro características que as distinguem das células normais:
 - proliferação descontrolada
 - perda de função em virtude da incapacidade de diferenciar-se
 - invasividade
 - capacidade de produzir metástases.
- As células cancerosas apresentam proliferação descontrolada decorrente de alterações em:
 - fatores de crescimento e/ou seus receptores
 - vias de sinalização intracelular, sobretudo aquelas que controlam o ciclo celular e a apoptose
 - expressão da telomerase
- Deve ser sustentada por angiogênese relacionada com o tumor.
- Os fármacos anticâncer, em sua maioria, são antiproliferativos — muitos deles danificam o DNA e, portanto, inibem a apoptose. Afetam, também, células normais de divisão rápida e, assim, são propensos a deprimir a medula óssea, prejudicar a cicatrização e deprimir o crescimento. A maioria causa náuseas, vômitos, esterilidade, alopecia e teratogenicidade.

¹O termo *agente citotóxico* aplica-se a qualquer fármaco que consiga destruir ou matar as células. Na prática, é usado de maneira mais restrita para referir-se a fármacos que inibem a divisão celular e, portanto, são potencialmente úteis na quimioterapia do câncer.

celular também acarreta o catabolismo extenso da purina, e os uratos podem precipitar-se nos túbulos renais e causar lesão renal. Por fim, quase todos os agentes citotóxicos produzem náuseas e vômitos graves, o que tem sido encarado como “impedimento intrínseco” à adesão do paciente aos esquemas de tratamento completo com esses agentes.

FÁRMACOS ANTICÂNCER

Os principais fármacos anticâncer podem ser divididos nas seguintes categorias gerais:

- **Fármacos citotóxicos.** O mecanismo de ação desses fármacos será discutido em mais detalhes adiante e está resumido na Tabela 55.1; esses agentes incluem:
 - *agentes alquilantes* e substâncias relacionadas, que formam ligações covalentes com o DNA e, assim, impedem a sua replicação
 - *antimetabólitos*, que bloqueiam ou subvertem uma ou mais vias metabólicas envolvidas na síntese do DNA

- *antibióticos citotóxicos*, ou seja, substâncias de origem microbiana que evitam a divisão celular nos mamíferos
- *derivados de plantas* (alcaloides da vinca, taxanos, campotecinas): a maioria desses agentes afeta de forma específica a função microtubular e, portanto, a formação do fuso mitótico.

- **Hormônios**, dos quais os mais importantes são os esteroides (p. ex., os glicocorticoides, estrógenos e andrógenos), bem como agentes que suprimem a secreção hormonal ou antagonizam a ação hormonal.
- **Anticorpos monoclonais**: esses apresentam utilidade apenas para alguns tipos de câncer.
- **Inibidores de proteína quinase**: esses fármacos inibem proteínas (geralmente tirosina) quinases que transduzem os sinais de crescimento nas células com divisão rápida. Apresentam uso muito restrito.
- **Diversos agentes** que não se encaixam facilmente nas categorias anteriores.

O uso clínico dos fármacos anticâncer é território do onco-logista, que seleciona esquemas de tratamento apropriados

Tabela 55.1 Uma visão geral dos fármacos anticâncer

Tipo	Grupo	Exemplos	Mecanismo principal
Alcaloides e agentes relacionados	Mostardas nitrogenadas	Ciclofosfamida, ifosfamida, clorambucila, melfalana, estramustina	Ligação cruzada entre as fitas de DNA
	Nitrosureias	Lomustina, carmustina	
	Compostos com platina	Carboplatina, cisplatina, oxaliplatina	
	Outro	Bussulfano, treossulfano, tiotepa, dacarbazina, procarbazina, temozolamida	
Antimetabólitos	Antagonistas do folato	Metotrexato, raltitrexede, pemetrexede	Bloqueio da síntese de DNA e/ou RNA
	Via da pirimidina	Fluoruracila, capecitabina, citarabina, gencitabina, tegafur	
	Via da purina	Fludarabina, cladribina, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina, clofarabina, nelarabina	
Antibióticos citotóxicos	Antraciclina	Daunorrubicina, doxorrubicina, epirubicina, idarrubicina, (mitoxantrona), (amascrina)	Múltiplos efeitos na síntese de DNA/RNA e na ação da topoisomerase
	Outro	Bleomicina, dactinomicina, mitomicina	
Derivados de plantas	Taxanos	Paclitaxel, docetaxel	Arrumação dos microtubúlos; impede a formação do fuso mitótico Inibição da topoisomerase
	Alcaloides da vinca	Vimblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina	
	Campotecinas	Irinotecano, topotecano, trabectedina	
	Outro	Etoposida	
Hormônios/ antagonistas	Hormônios/análogos	Dietilestilbestrol, etinilestradiol, medroxiprogesterona, megestrol, noristerona, goserrelina, leuporelina, triptorelina, lanreotida, octreotida	Atuam como antagonistas fisiológicos, antagonistas ou inibidores da síntese de hormônios para interromper o crescimento de tumores hormônio-dependentes
	Antagonistas	Tamoxifeno, toremifina, fulvestranto, ciproterona, flutamida, bicalutamida	
	Inibidores da aromatase	Anastrozol, letrozol, exemestano	
Inibidores de proteína quinases	Inibidores da tirosina quinase	Dasatinibe, erlotinibe, imatinibe, nilotinibe, sunitinibe	Inibição das quinases envolvidas na transdução do sinal de receptores do fator de crescimento
	Inibidores gerais de quinases	Sorafenibe	
Anticorpos monoclonais	Anti-EGF, EGF-2	Panitumumabe, trastuzumabe	Bloqueia a proliferação celular Inibe a proliferação de linfócitos Previne a angiogênese
	Anti-CD20/CD52	Rituximabe, alemtuzumabe	
	Anti-VEGF	Bevacizumabe	

Os fármacos entre parênteses possuem ações farmacológicas semelhantes, mas não estão necessariamente quimicamente relacionados.

para o paciente com o objetivo de curar, prolongar a vida ou promover a terapia paliativa.² Existem mais de 80 fármacos disponíveis no Reino Unido, os quais são, geralmente, utilizados em associações. Aqui, nós discutimos os mecanismos de ação e os principais efeitos adversos dos agentes anticâncer mais empregados. Um livro recente (Airley, 2009) fornece informações mais detalhadas.

AGENTES ALQUILANTES E SUBSTÂNCIAS RELACIONADAS

Agentes alquilantes e substâncias relacionadas contêm grupos químicos que conseguem formar ligações covalentes com substâncias nucleofílicas particulares na célula. Com os próprios agentes alquilantes, a etapa principal é a formação de um *íon carbono* — um átomo de carbono com apenas seis elétrons em sua camada externa. Esses íons são altamente reativos e reagem de forma instantânea com um doador de elétron, como os grupos amina, hidroxila ou sulfidroxila. A maioria dos agentes alquilantes anticâncer citotóxicos são *bifuncionais*, ou seja, possuem dois grupos alquilantes (Fig. 55.3).

Por ser extremamente nucleofílico, é possível que o nitrogênio na posição 7 (N7) da guanina seja o principal alvo molecular da alquilação no DNA (Fig. 55.3), embora N1 e N3 da adenina e N3 da citosina também possam ser afetados. Um agente bifuncional, ao reagir com dois grupos, pode causar entrecruzamento intra ou intercadeias (Fig. 55.3). Isso interfere não só na transcrição, mas também na replicação, o que provavelmente é o efeito crítico dos agentes alquilantes anticâncer. Outros efeitos da alquilação

em N7 guanina são a excisão da base da guanina com a cisão da cadeia principal, ou o pareamento da guanina alquilada com timina em vez de citosina, e eventual substituição do par GC pelo par AT. Seu principal impacto é visto durante a replicação (fase S), quando algumas zonas do DNA estão não pareadas e mais suscetíveis à alquilação. Isto resulta em bloqueio em G₂ (Fig. 55.3) e subsequente morte celular apoptótica.

Todos os agentes alquilantes deprimem a função da medula óssea e causam transtornos gastrintestinais. Com o uso prolongado, ocorrem dois outros efeitos adversos: depressão da *gametogênese* (sobretudo nos homens), levando à esterilidade e ao aumento no risco do desenvolvimento de *leucemia não linfocítica* aguda e outras malignidades.

Os agentes alquilantes estão entre os mais empregados de todos os fármacos anticâncer. Grande número está disponível para uso na quimioterapia do câncer (algumas dezenas aprovadas no Reino Unido, na época da confecção deste livro). Apenas os mais utilizados serão discutidos aqui.

Mostardas nitrogenadas

As mostardas nitrogenadas estão relacionadas com o “gás mostarda” usado durante a Primeira Guerra Mundial; sua fórmula básica (R-N-bis-(2-cloroetil)) é mostrada na Figura 55.4. No corpo, cada cadeia lateral de 2-cloroetil sofre ciclicização intramolecular, com a liberação de um Cl⁻. O derivado altamente reativo *etileno imônio*, então formado, consegue interagir com o DNA (Figs. 55.3 e 55.4) e outras moléculas.

A *ciclofosfamida* é, provavelmente, o agente alquilante mais usado. É inativa até ser metabolizada no fígado pelas oxidases de função mista do P450 (Cap. 9). Tem efeito pronunciado nos linfócitos e pode, também, ser usada como imunossupressor (Cap. 26). Em geral, é administrada por via oral ou intravenosa, mas pode, também, ser administrada por via intramuscular. Os efeitos tóxicos importantes são náusea e vômito, depressão da medula óssea e cistite hemorrágica. Este último efeito (que também ocorre com o fármaco relacionado *ifosfamida*) é causado pelo metabólito *acroleína* e pode ser aliviado pelo aumento da ingestão de líquidos e administração de substâncias doadoras de sulfidril, tais como *N-acetilcisteína* ou *mesna* (2-mercaptoetano-sulfonato sódico). Esses agentes interagem especificamente com a acroleína, formando um composto atóxico. Consulte também os Capítulos 9 e 57. Outras mostardas nitrogenadas de uso corrente são a *melfalana* e a *clorambucila*.

A *estramustina* é uma combinação de clormetina (mustina) com um estrógeno. Tem ação tanto citotóxica quanto hormonal e costuma ser usada no tratamento do câncer de próstata.

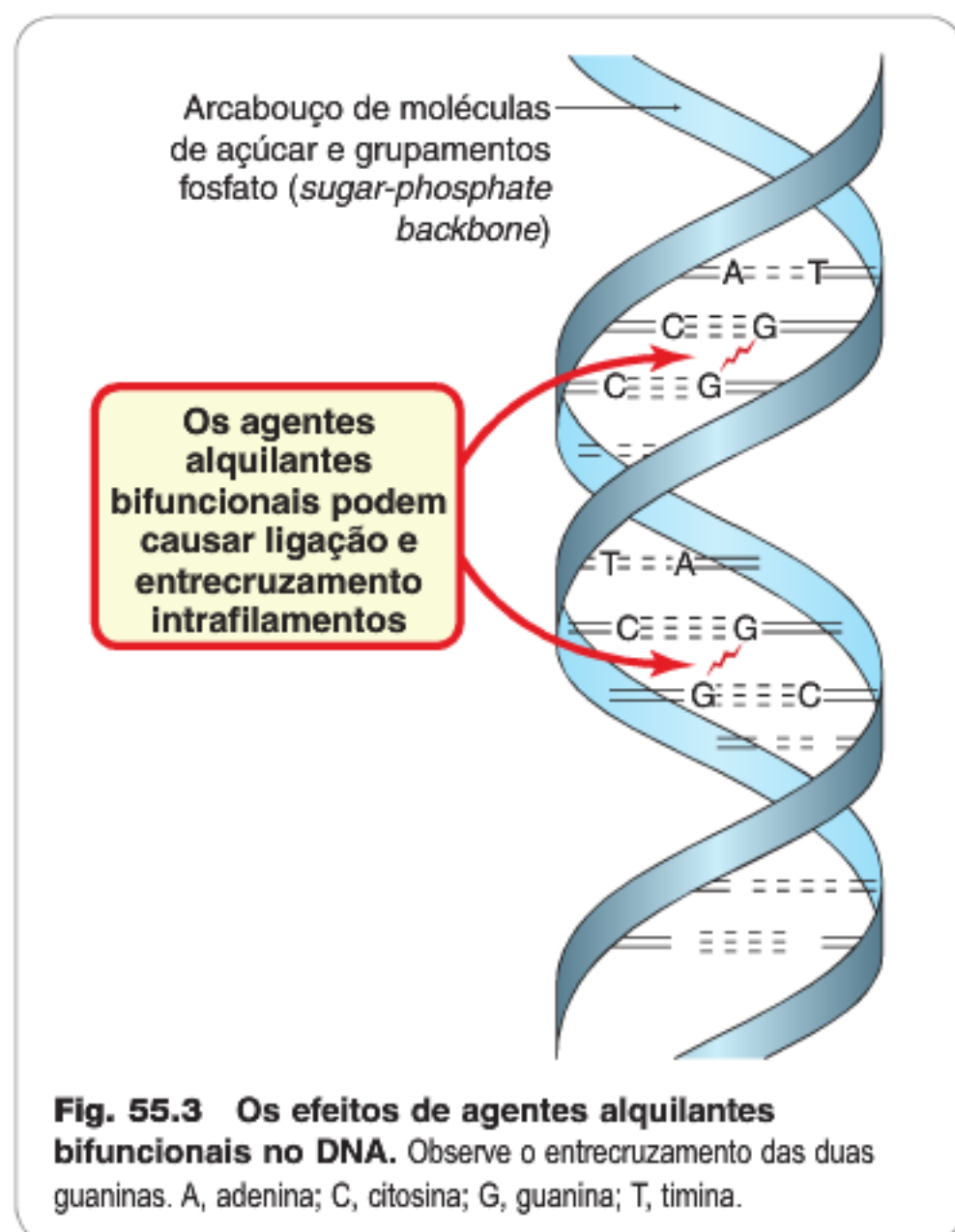
Nitrossoureias

Exemplos incluem *lomustina* e *carmustina*. Como são hidrossolúveis e atravessam a barreira hematoencefálica, podem ser usadas em tumores do cérebro e das meninges. Entretanto, a maioria das nitrossoureias apresenta efeito cumulativo depressor severo sobre a medula óssea, que se instala 3-6 semanas depois do início do tratamento.

Outros agentes alquilantes

O *bussulfano* tem efeito seletivo na medula óssea, deprimindo a formação de granulócitos e plaquetas em baixa dosagem e de hemácias em dosagens mais elevadas. Tem pouco ou nenhum efeito sobre o tecido linfóide ou o trato gastrintestinal. É usado na leucemia granulomatosa crônica.

A *dacarbazina*, um pró-fármaco, é ativada no fígado, e a substância resultante é clivada subsequentemente na célula-alvo para liberar um derivado alquilante. Os efeitos adversos incluem mielotoxicidade, náuseas e vômitos severos. A



²Você deve ter percebido que muitos fármacos anticâncer são tóxicos. Um médico disse que “para ser um oncologista, deve-se odiar o câncer mais do que se ama a vida”.

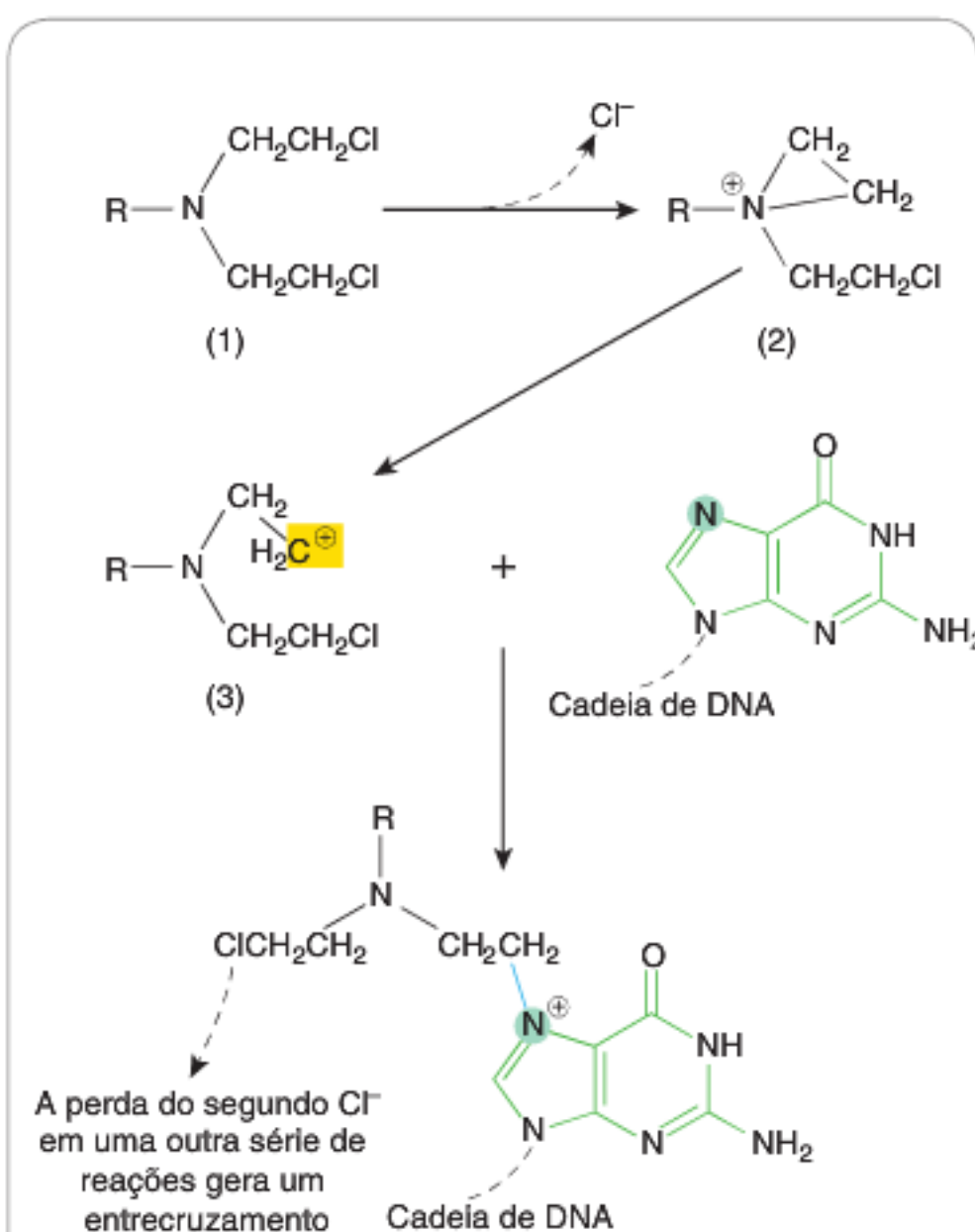


Fig. 55.4 Um exemplo de alquilação e entrecruzamento do DNA por uma mostarda nitrogenada.

Uma bis(cloroetil)amina (1) sofre ciclização intramolecular, formando um cátion etileno imônio instável (2) e liberando Cl^- , sendo que a amina terciária é transformada em um composto do amônio quaternário. O anel tenso do intermediário etileno imônio abre-se, formando um íon carbono reativo (no quadro amarelo) (3), que reage imediatamente com N7 da guanina (no círculo verde), gerando 7-alquilguanina (ligação realçada em azul), sendo que o N7 converte-se em um amônio nitrogenado quaternário. Essas reações podem, então, repetir-se com o outro $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, gerando um entrecruzamento.

temozolomida é um composto relacionado, com uso restrito (glioma maligno).

A **procarbazina** inibe a síntese de DNA e RNA e interfere na mitose na interfase. Seus efeitos podem ser mediados pela produção de metabólitos ativos. É administrada por via oral, e o seu uso principal é na doença de Hodgkin. Causa ações semelhantes ao **dissulfiram** com álcool (Cap. 56), exacerba os efeitos dos depressores do sistema nervoso central e, como se trata de inibidor fraco da monoamino-oxidase, pode produzir hipertensão se administrada com alguns agentes simpatomiméticos (Cap. 46). Causa os efeitos adversos comuns e pode ser leucemogênica, carcinogênica e teratogênica. Reações cutâneas alérgicas podem levar à suspensão do tratamento.

Outros agentes alquilantes de uso clínico incluem a **tiotepa** e o **treossulfano**.

Compostos de platina

A **cisplatina** é um complexo de coordenação plano hidrossolúvel, contendo um átomo de platina central cercado por dois átomos de cloro e dois grupos amônia. Sua ação é análoga à dos agentes alquilantes. Quando entra na célula, o Cl^- dissocia-se, deixando um complexo reativo que reage com a água e, então, interage com o DNA. Causa entrecruzamento intrafilamentos, provavelmente entre N7 e O6 das

Fármacos anticâncer: agentes alquilantes e substâncias relacionadas



- Os agentes alquilantes têm grupos que formam ligações covalentes com substituintes celulares; um íon carbono é o intermediário reativo. A maioria apresenta dois grupos alquilantes e entrecruzam dois sítios nucleofílicos, como o N7 da guanina no DNA. O entrecruzamento pode causar replicação defeituosa pelo pareamento de alquilguanina e timina, levando à substituição de GC por AT, ou pode causar excisão de guanina e quebra da cadeia.
- Seu principal efeito ocorre durante a síntese do DNA, e o dano resultante desencadeia a apoptose.
- Os efeitos adversos incluem mielossupressão, esterilidade e risco de leucemia não linfocítica.
- Os principais agentes alquilantes são:
 - mostradas nitrogenadas, como, por exemplo, a **ciclofosfamida**, que é ativada para produzir aldofosfamida, e, então, convertida a mostarda de fosforamida (a molécula citotóxica) e acroleína (que pode lesar a bexiga, o que pode ser aliviado por mesna). A mielossupressão pela ciclofosfamida atinge, sobretudo, os linfócitos.
 - nitrossoureias, como, por exemplo, a **lomustina**, podem agir nas células em não divisão, conseguem atravessar a barreira hematoencefálica e podem causar mielotoxicidade cumulativa posterior.
- Os compostos de platina (p. ex., a **cisplatina**) causam ligações intrafilamentos no DNA. A cisplatina apresenta baixa mielotoxicidade, mas causa náuseas e vômitos severos e pode ser nefrotóxica. A cisplatina revolucionou o tratamento dos tumores de células germinais.

moléculas de guanina adjacentes, resultando na desnaturação local do DNA.

A cisplatina revolucionou o tratamento de tumores sólidos de testículo e ovário. Terapeuticamente, é administrada por injeção ou infusão intravenosa lenta. É altamente nefrotóxica, e é preciso instituir esquemas rígidos de hidratação e diurese com o seu uso. Apresenta baixa mielotoxicidade, mas causa náuseas e vômitos muito graves. Os antagonistas do receptor 5-HT₃ (p. ex., **ondansetrona**; Caps. 15, 29 e 38) são muito efetivos na prevenção desse efeito e transformaram a quimioterapia com base na cisplatina. Zumbido e perda auditiva podem ocorrer em faixa de frequência alta, bem como neuropatias periféricas, hiperuricemia e reações anafiláticas.

A **carboplatina** é um derivado da cisplatina. Como apresenta menores nefrotoxicidade, neurotoxicidade, ototoxicidade, náuseas e vômitos que a cisplatina (embora seja mais mielotóxica), é, às vezes, administrada ambulatorialmente. A **oxaliplatina** é outro composto que contém platina com aplicação restrita.

ANTIMETABÓLITOS

Antagonistas do folato

O principal antagonista do folato é o **metotrexato**, um dos fármacos mais utilizados na quimioterapia do câncer. Folatos são essenciais para a síntese de nucleotídeos purínicos e timidilato que, por sua vez, são vitais para a síntese de DNA e a divisão celular. (Este tópico também está dis-

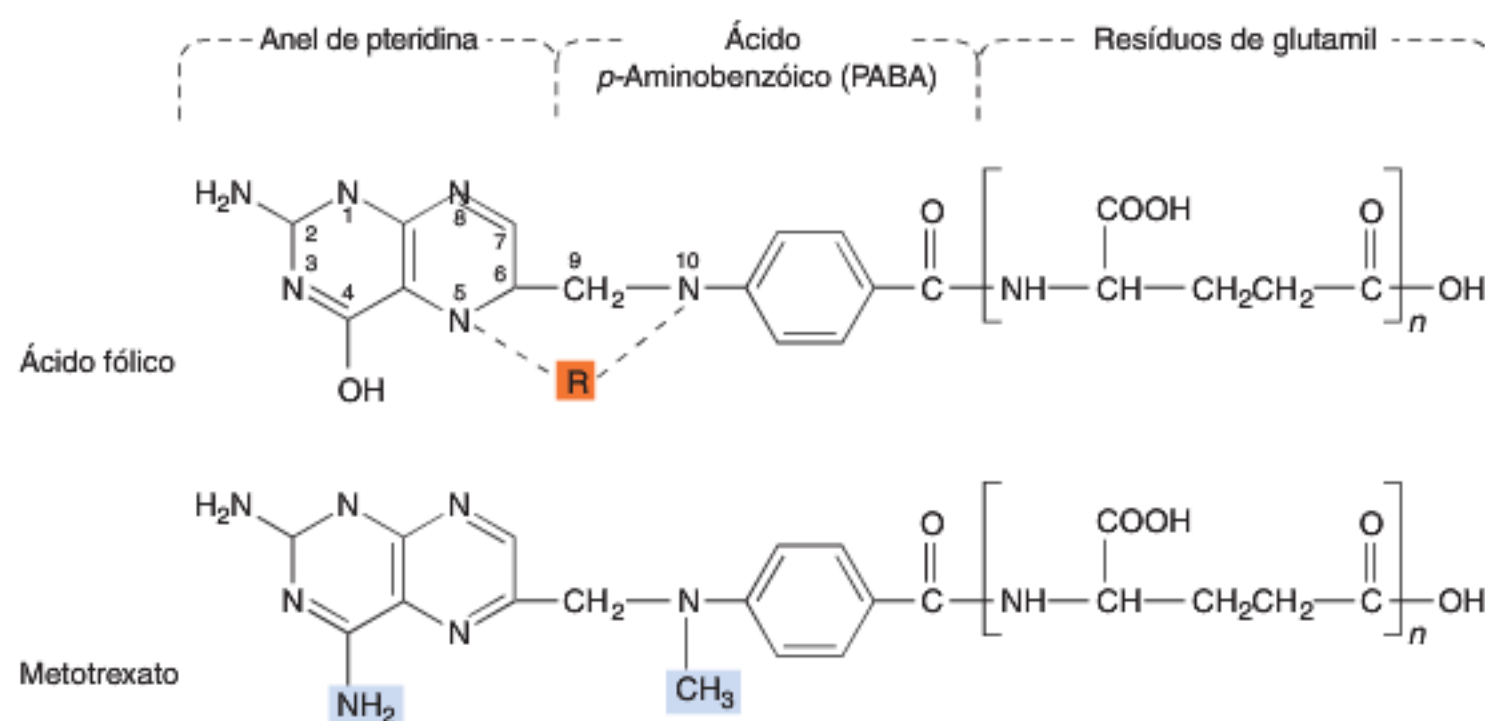


Fig. 55.5 Estrutura do ácido fólico e do metotrexato. Ambas as substâncias são vistas como poliglutamatos. No tetra-hidrofolato, grupos de um carbono (R, no quadro laranja) são transportados em N5 ou N10 ou ambos (mostrado nas linhas tracejadas). Os pontos em que o metotrexato difere do ácido fólico endógeno estão assinalados nos quadros azuis.

cutido nos Caps. 25, 49 e 53.) A principal ação dos antagonistas do folato é interferir na síntese de timidilato.

Em termos estruturais, o folato consiste em três elementos: um anel de pteridina, ácido p-aminobenzoico e ácido glutâmico (Fig. 55.5). Os folatos são captados ativamente pelas células, onde são convertidos em poliglutamatos. Para agirem como coenzimas, os folatos precisam ser reduzidos a tetra-hidrofolato (FH_4). Essa reação em duas etapas é catalisada pela di-hidrofolato redutase, que converte o substrato primeiro em di-hidrofolato (FH_2) e depois em FH_4 (Fig. 55.6). O FH_4 opera como cofator essencial de transporte de grupos metila necessários para a transformação de 2'-desoxiuridilato (DUMP) em 2'-desoxitimidilato (DTMP), e este é vital para a síntese de DNA e purinas. Durante a formação de DTMP a partir de DUMP, o FH_4 é convertido novamente em FH_2 , permitindo que o ciclo se repita. O metotrexato possui maior afinidade que o FH_2 pela di-hidrofolato redutase e, assim, inibe a enzima (Fig. 55.6), depletando o FH_4 intracelular. A ligação de metotrexato a di-hidrofolato redutase envolve uma ligação adicional ausente quando o FH_2 se liga. A reação mais sensível à depleção de FH_4 é a formação de DTMP.

Em geral, o metotrexato é administrado por via oral, mas pode também ser administrado via intramuscular, intravenosa ou intratecal. O fármaco apresenta baixa lipossolubilidade e, assim, não atravessa prontamente a barreira hematoencefálica. É, portanto, captado ativamente nas células pelo sistema de transporte do folato e é metabolizado em derivados de poliglutamato, que ficam retidos na célula por semanas (ou até mesmo meses em alguns casos) na ausência do fármaco extracelular. A resistência ao metotrexato pode desenvolver-se em células tumorais por diversos mecanismos (ver adiante). O metotrexato também é usado como agente imunossupressor no tratamento de artrite reumatoide e outras condições autoimunes (Cap. 26).

Os efeitos adversos incluem depressão da medula óssea e dano ao epitélio do trato gastrointestinal. Pode ocorrer pneumonite. Além disso, esquemas de doses elevadas — doses 10 vezes maiores do que as doses padrão, por vezes usados em pacientes com resistência ao metotrexato — podem levar à nefrotoxicidade, causada pela precipitação do fármaco ou um metabólito seu nos túbulos renais. Esquemas com doses elevadas devem ser seguidos por “resgate” com ácido fólico (uma forma de FH_4).

Relacionado quimicamente ao folato, o raltitrexede também inibe a timidilato sintetase e o pemetrexede, a timidilato transferase.

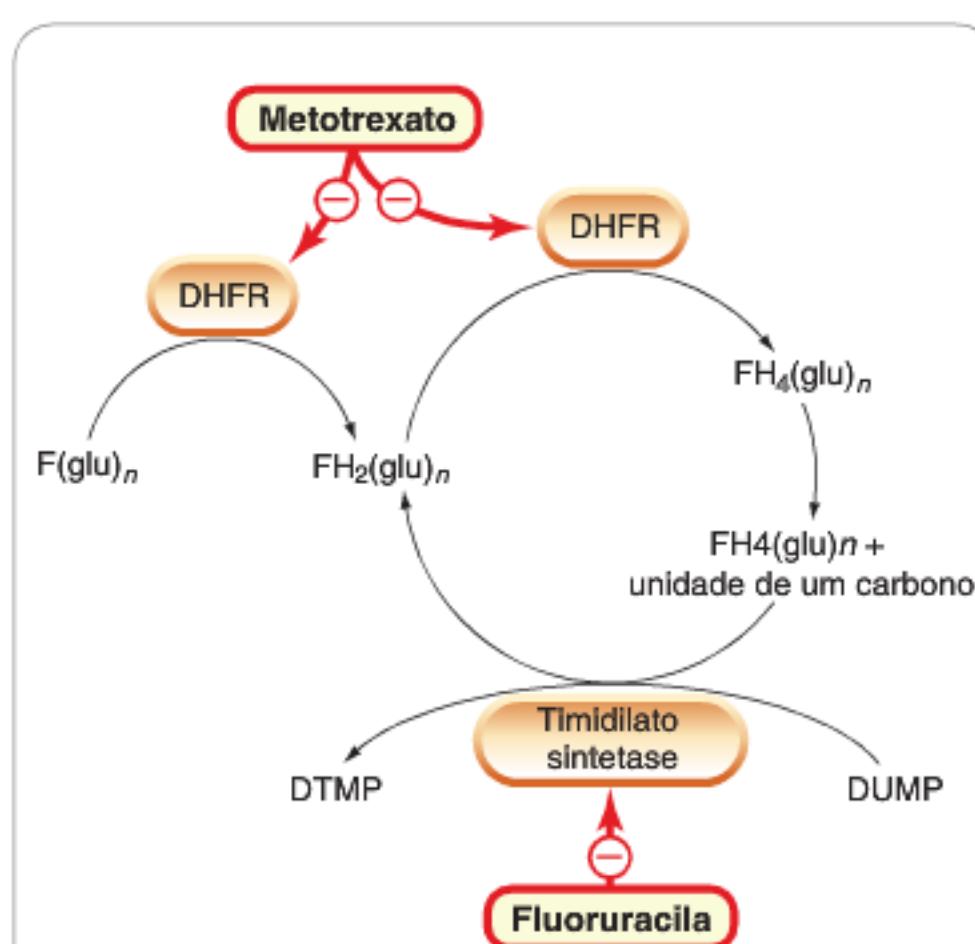


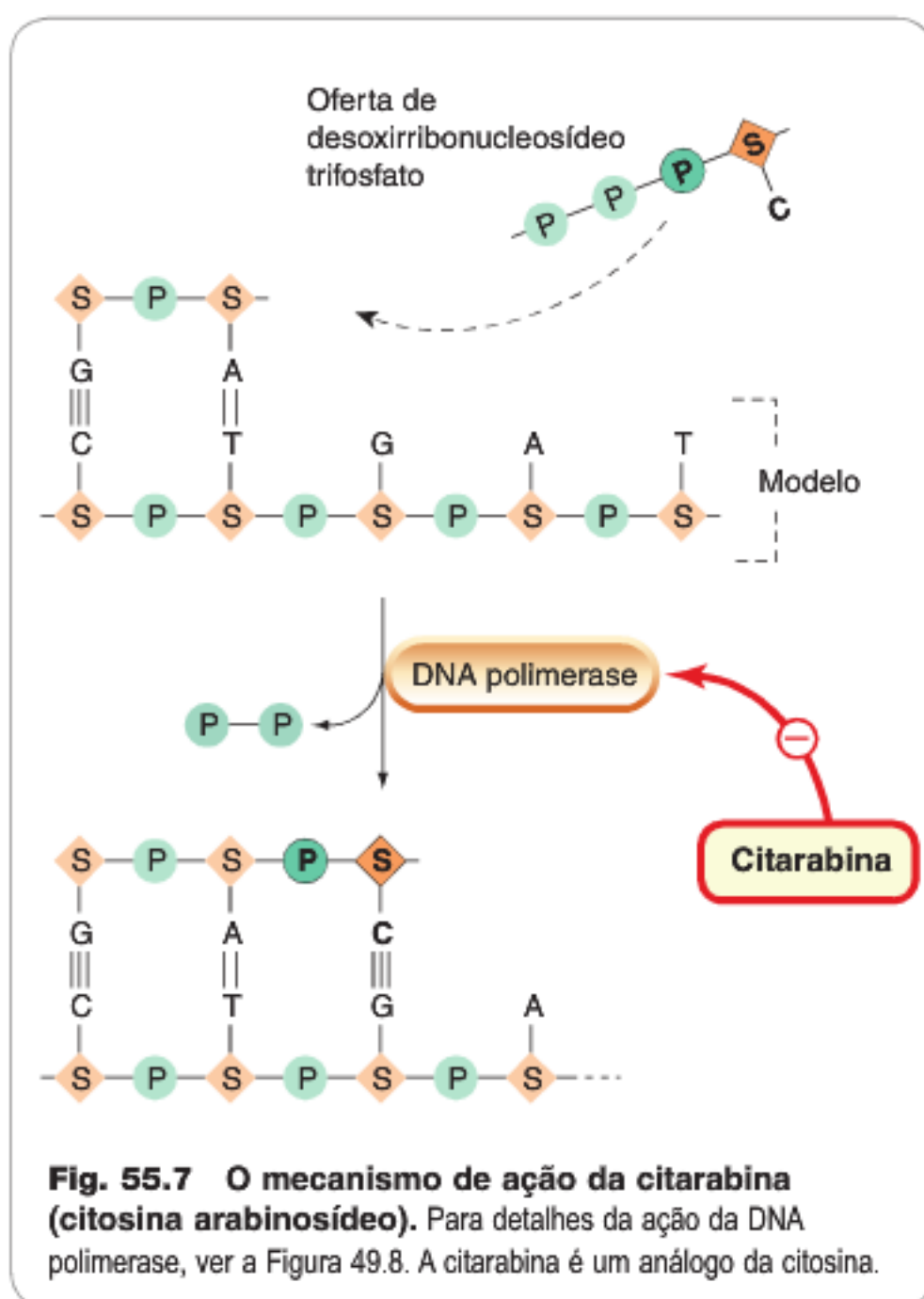
Fig. 55.6 Diagrama simplificado da ação do metotrexato e da fluoruracila na síntese da timidilase.

O poliglutamato tetra-hidrofolato $FH_4(glu)_n$ funciona como transportador de uma unidade de um carbono, proporcionando o grupo metil necessário para a conversão de 2'-desoxiuridilato (DUMP) em 2'-desoxitimidilato (DTMP) por timidilato sintetase. Essa transferência de um carbono resulta na oxidação de $FH_4(glu)_n$ em $FH_2(glu)_n$. A fluoruracila é convertida em FDUMP, que inibe a timidilato sintetase. DHFR, di-hidrofolato redutase.

Análogos de pirimidina

A fluoruracila, um análogo da uracila, também interfere na síntese de DTMP (Fig. 55.6). É convertida em um nucleotídeo “falso”, o monofosfato de fluordesoxiuridina (FDUMP), que interage com a timidilato sintetase, mas não pode ser convertido em DTMP. O resultado é a inibição do DNA, mas não do RNA ou da síntese de proteína.

A fluoruracila é geralmente administrada por via parenteral. Os principais efeitos adversos são dano ao epitélio gastrointestinal e mielotoxicidade. Podem ocorrer, também, trans-



tornos cerebelares. Outro fármaco, a **capecitabina**, é metabolizado em fluoruracila, bem como o **tegafur**.

A **citarabina** (citosina arabinosídeo) é um análogo do nucleosídeo de ocorrência natural 2'-desoxicitidina. O fármaco entra na célula-alvo e sofre as mesmas reações de fosforilação que o nucleosídeo endógeno, produzindo *trifosfato de citosina arabinosídeo*, que inibe a DNA polimerase (Fig. 55.7). Os principais efeitos adversos envolvem a medula óssea e o trato gastrointestinal, havendo, também, náuseas e vômitos.

A **gencitabina**, um análogo da citarabina, possui poucas ações adversas, basicamente uma síndrome semelhante à influenza (gripe) e mielotoxicidade branda. Costuma ser administrada em combinação com outros fármacos, como a cisplatina.

Análogos da purina

Os principais análogos da purina anticâncer incluem **fludarabina**, **pentostatina**, **cladribina**, **clofarabina**, **nelarabina**, **mercaptopurina** e **tioguanina**.

A fludarabina é metabolizada ao trifosfato e inibe a síntese de DNA por ações semelhantes às da citarabina. É mielossupressora. A pentostatina possui mecanismo de ação diferente. Inibe a *adenosina desaminase*, a enzima que transforma adenosina em inosina. Tal ação interfere em vias críticas no metabolismo da purina e pode ter efeitos significativos na proliferação celular. A cladribina, a mercaptopurina e a tioguanina são usadas principalmente no tratamento da leucemia.

ANTIBIÓTICOS CITOTÓXICOS

Trata-se de um grupo de fármacos amplamente empregado e que produz seus efeitos basicamente pela ação direta no DNA. Como regra, eles não devem ser administrados em

Fármacos anticâncer: antimetabólicos



- Os antimetabólitos bloqueiam ou subvertem as vias da síntese do DNA.
- **Antagonistas do folato.** O **metotrexato** inibe a di-hidrofolato redutase, evitando a geração de tetra-hidrofolato que interfere na síntese de timidilato. O metotrexato é captado nas células pelo transportador de folato e, assim como o folato, é convertido à forma de poliglutamato. Células normais afetadas por doses elevadas podem ser "resgatadas" pelo ácido folínico. Os efeitos adversos são mielossupressão e possível nefrotoxicidade.
- **Análogos de pirimidina.** A **fluoruracila** é convertida em um nucleotídeo "falso" e inibe a síntese de timidilato. Em sua forma trifosfato, a **citarabina** inibe a DNA polimerase. São agentes mielossupressores potentes.
- **Análogos da purina.** A **mercaptopurina** é convertida em nucleotídeo falso. Em sua forma trifosfato, a **fludarabina** inibe a DNA polimerase e é mielossupressora. A **pentostatina** inibe a adenosina desaminase — uma via crítica no metabolismo da purina.

conjunto com a radioterapia, já que a carga acumulada de toxicidade é muito elevada.

Doxorrubicina e as antraciclina

O principal antibiótico anticâncer do grupo das antraciclina é a **doxorrubicina**. Outros compostos relacionados incluem **idarrubicina**, **daunorrubicina**, **epirubicina** e **mitoxantrona**. A **amascrina** tem uma ação similar a deste grupo.

A doxorrubicina possui diversas ações citotóxicas. Liga-se ao DNA e inibe tanto a síntese de DNA quanto a de RNA, mas sua principal ação citotóxica parece ser mediada por efeito na topoisomerase II (uma DNA girase; Cap. 49), cuja atividade é muito intensa nas células em proliferação. A importância da enzima está no fato que, durante a replicação da hélice do DNA, é preciso haver rotação reversível em torno da forquilha de replicação para evitar que a molécula-filha de DNA fique inextricavelmente emaranhada durante a segregação mitótica. O "giro" em torno do eixo é produzido pela topoisomerase II, que corta ambos os filamentos do DNA e, subsequentemente, fecha novamente as rupturas. A doxorrubicina intercala-se no DNA, e seu efeito é essencialmente estabilizar o complexo DNA-topoisomerase II, depois de os filamentos terem sido cortados, interrompendo, assim, o processo neste ponto.

A doxorrubicina é administrada por infusão intravenosa. O extravasamento no local da injeção pode causar necrose local. Além dos efeitos adversos gerais, o fármaco pode causar dano cardíaco cumulativo relacionado com a dose, levando a disritmias e insuficiência cardíaca. Tal ação pode resultar da geração de radicais livres. Ocorre, também, com frequência, perda pilosa acentuada.

Dactinomicina

A **dactinomicina** intercala-se no sulco menor do DNA, entre pares adjacentes de guanina-citosina, interferindo no movimento da RNA polimerase ao longo do gene e, assim, evitando a transcrição. Há, também, evidências de que esse agente tem ação semelhante à das antraciclina na topoisomerase II. O fármaco produz a maioria dos efeitos adversos descritos anteriormente, exceto a cardio-

toxicidade. É usada principalmente no tratamento de cânceres pediátricos.

Bleomicinas

As bleomicinas são um grupo de antibióticos glicopeptídeos quelantes de metal que degradam o DNA pré-formado, causando fragmentação da cadeia e liberação de bases livres. Considera-se que tal ação envolva quelação de ferro ferroso e interação com oxigênio, resultando na oxidação do ferro e geração de radicais superóxido e/ou hidroxila. A bleomicina é mais efetiva na fase G_2 do ciclo celular e da mitose, mas é também ativa nas células em não divisão (*i. e.*, células na fase G_0 ; Fig. 5.4). Costuma ser usada para tratar câncer de células germinativas. Ao contrário da maioria dos fármacos anticâncer, a bleomicina causa pouca mielossupressão; seu efeito tóxico mais grave é a fibrose pulmonar, que ocorre em 10% dos pacientes tratados e é relatada como evento fatal em 1% dos casos. Podem ocorrer, também, reações alérgicas. Cerca da metade dos pacientes manifesta reações mucocutâneas (as palmas das mãos são atingidas, quase sempre), e muitos desenvolvem hiperpirexia.

Mitomicina

Após a ativação enzimática, a **mitomicina** age como agente alquilante bifuncional, ligando-se preferencialmente em O6 do núcleo da guanina. Faz ligações cruzadas no DNA e pode, também, degradar o DNA por meio da geração de radicais livres. Causa mielossupressão tardia acentuada e também pode causar dano renal e fibrose do tecido pulmonar.

DERIVADOS DE PLANTAS

Vários produtos de plantas de ocorrência natural exercem efeitos citotóxicos potentes e, por isso, conquistaram espaço no arsenal dos fármacos anticâncer.

Alcaloides da vinca

Os alcaloides da vinca são derivados da *Madagascar periwinkle* (*Catharanthus roseus*). Os principais membros do grupo são **vincristina**, **vinblastina** e **vindesina**. A **vinorelbina** é um alcaloide da vinca semissintético com propriedades semelhantes, usada principalmente no câncer de mama. Os fármacos ligam-se à tubulina e inibem sua polimerização em microtúbulos, evitando a formação do fuso, nas células em divisão, e causando parada na metáfase. Eles inibem também outras atividades celulares que envolvem os microtúbulos,

tais como a fagocitose e a quimiotaxia dos leucócitos, bem como o transporte axonal nos neurônios.

Os alcaloides da vinca são relativamente atóxicos. A vincristina tem atividade mielossupressora muito branda, mas causa parestesias (alterações sensoriais), dor abdominal e fraqueza muscular com razoável frequência. A vinblastina é menos neurotóxica, mas causa leucopenia, enquanto a vindesina apresenta mielotoxicidade e neurotoxicidade moderadas. Todos os membros do grupo podem causar alopecia reversível.

Paclitaxel e o docetaxel

Esses *taxanos* são derivados de uma substância de ocorrência natural encontrada na casca do teixo (*Taxus spp.*). Esses agentes atuam nos microtúbulos, estabilizando-os (na verdade, “congelando-os”) no estado polimerizado, ocasionando efeito semelhante ao dos alcaloides da vinca. O paclitaxel é administrado por infusão intravenosa e o docetaxel, por via oral. Ambos são empregados no tratamento do câncer de mama, e o paclitaxel, administrado com carboplatina, é o tratamento de escolha para o câncer de ovário.

Os *efeitos adversos*, que podem ser graves, incluem supressão da medula óssea e neurotoxicidade cumulativa. Com o docetaxel, pode ocorrer retenção hídrica resistente (sobretudo edema nas pernas). Pode ocorrer hipersensibilidade a ambos os compostos, e trata-se de evento que requer pré-tratamento com corticosteroides e anti-histamínicos.

Campotecinas

As campotecinas **irinotecano** e **topotecano**, isoladas do tronco da árvore *Campotheca acuminata*, ligam-se a e inibem a topoisomerase I, cujos níveis elevados estão presentes durante todo o ciclo celular. Diarreia e depressão reversível da medula óssea são eventos possíveis, mas, em geral, esses alcaloides causam menos efeitos adversos que a maioria dos outros agentes anticâncer.

Etoposídeo

O etoposídeo é um derivado da raiz da mandrágora (*Podophyllum peltatum*). Seu modo de ação ainda não está completamente esclarecido, mas pode dar-se pela inibição da função mitocondrial e transporte de nucleosídeo, bem como na topoisomerase II, semelhante ao efeito visto com a doxorubicina (ver anteriormente). Os *efeitos adversos* incluem náuseas e vômitos, mielossupressão e alopecia.

HORMÔNIOS

Os tumores que surgem em tecidos sensíveis a hormônios (*p. ex.*, mama, útero, próstata) podem ser *hormônio-dependentes*, um efeito relacionado com a presença de receptores de esteroides nas células malignas. Seu crescimento pode ser inibido por hormônios com ações opostas, por antagonistas de hormônios ou agentes que inibem a síntese de hormônios endógenos. Hormônios ou seus análogos, que possuem ações inibidoras em tecidos específicos, podem ser usados no tratamento de tumores desses tecidos. Esses procedimentos, por si sós, raramente causam a cura, mas de fato retardam o crescimento do tumor e aliviam os sintomas do câncer e, assim, têm papel importante no manejo clínico de tumores dependentes de hormônios sexuais.

Glicocorticoides

Glicocorticoides, como a **prednisolona** e a **dexametasona**, têm efeitos inibidores pronunciados na proliferação de linfócitos (Cap. 26) e são usados no tratamento de leucemias e linfomas. Sua capacidade para diminuir a pressão intracraniana e aliviar alguns dos efeitos adversos dos fármacos anticâncer, como náusea e vômito, mostram a utilidade desses agentes como terapia de apoio quando se trata outros cânceres, bem como no cuidado paliativo.

Fármacos anticâncer: antibióticos citotóxicos



- A **doxorubicina** inibe a síntese de DNA e RNA; o efeito no DNA se dá principalmente pela interferência na ação da topoisomerase II. Os efeitos adversos incluem náuseas, vômitos, mielossupressão e alopecia. O fármaco é cardiotoxico em doses elevadas.
- A **bleomicina** causa fragmentação das cadeias do DNA. O fármaco age em células em não divisão. Os efeitos adversos incluem febre, alergias, reações mucocutâneas e fibrose pulmonar. Não há virtualmente nenhuma mielossupressão.
- A **dactinomicina** intercala-se no DNA, interferindo na RNA polimerase e inibindo a transcrição. Também afeta a ação da topoisomerase II. Os efeitos adversos incluem náuseas, vômitos e mielossupressão.
- A **mitomicina** é ativada para produzir um metabólito alquilante.

Fármacos anticâncer: derivados de plantas



- A **vincristina** inibe a mitose na metáfase ao ligar-se à tubulina. É relativamente atóxica, mas pode causar efeitos neuromusculares adversos.
- A **etoposídeo** inibe a síntese de DNA por ação na topoisomerase II e também inibe a função mitocondrial. Os efeitos adversos comuns incluem vômitos, mielossupressão e alopecia.
- O **paclitaxel** estabiliza os microtúbulos, inibindo a mitose; é relativamente tóxico, e podem ocorrer reações de hipersensibilidade.
- O **irinotecano** inibe a topoisomerase I; tem relativamente poucos efeitos tóxicos.

Estrógenos

O **dietilestilbestrol** e o **etinilestradiol** são dois estrógenos usados clinicamente como antagonistas fisiológicos no tratamento paliativo de tumores andrógeno-dependentes da próstata. O último agente causa poucos efeitos adversos. Esses tumores também são tratados com análogos do hormônio liberador de gonadotrofina (ver adiante).

Os estrógenos podem também ser usados para recrutar células de câncer de mama em repouso (*i. e.*, células no compartimento B; ver anteriormente) no grupamento de células em proliferação (*i. e.*, no compartimento A), facilitando, assim, a morte das células por outros agentes citotóxicos.

Progestágenos

Progestágenos, como **megestrol**, **norgestrona** e **medroxi-progesterona** têm sido úteis em neoplasias endometriais e tumores renais.

Análogos do hormônio liberador de gonadotrofina

Conforme explicado no Capítulo 34, análogos de hormônios liberadores de gonadotrofina, tais como **goserrelina**, **buserrelina**, **leuprorrelina** e **triptorrelina**, podem, sob determinadas circunstâncias, inibir a liberação de gonadotrofina. Esses agentes são, então, usados para tratar câncer de mama avançado em mulheres na pré-menopausa e câncer de próstata. O efeito do pico súbito transitório da secreção de testosterona, que pode ocorrer em pacientes portadores de câncer de próstata assim tratados, pode ser evitado por um antiandrógeno, como a **ciproterona**.

Análogos de somatostatina

Os análogos de somatostatina, como **octreotida** e a **lanreotida** (Cap. 32), são usados para aliviar sintomas de tumores neuroendócrinos, incluindo tumores secretores de hormônios do trato gastrointestinal, como VIPomas, glucagonomas, tumor carcinóide e gastrinomas. Esses tumores expressam receptores de somatostatina, cuja ativação inibe a proliferação celular, bem como a secreção hormonal.

ANTAGONISTAS HORMONAIS

Além dos próprios hormônios, os antagonistas hormonais também podem ser efetivos no tratamento de diversos tipos de tumores sensíveis a hormônios.

Antiestrógenos

Um antiestrogênio, o **tamoxifeno**, é notadamente eficaz em alguns casos de câncer de mama hormônio-dependente e pode exercer papel na prevenção desses cânceres. No tecido mamário, o tamoxifeno compete com estrógenos endógenos por receptores de estrógeno e, portanto, inibe a transcrição de genes estrógeno-responsivos. Há relatos também de efeitos cardioprotetores do tamoxifeno, em parte devido à sua capacidade para proteger as lipoproteínas de baixa densidade contra o dano oxidativo.

Os efeitos adversos são semelhantes aos sentidos por mulheres depois da menopausa. Eventos potencialmente mais graves incluem eventos hiperplásicos no endométrio, que podem evoluir para alterações malignas e risco de tromboembolia.

Outros antagonistas do receptor de estrógenos incluem o **toremifeno** e o **fulvestranto**. Inibidores da aromatase, como **anastrozol**, **letrozol** e **exemestano**, que suprimem a síntese de estrógeno derivado dos andrógenos, também são efetivos no tratamento do câncer de mama. A **aminoglutetimida**, que bloqueia a geração de todos os esteróides, tem sido amplamente substituída por inibidores da aromatase.

Antiandrógenos

Os antagonistas de andrógeno, **flutamida**, **ciproterona** e **bicalutamida**, podem ser usados como monoterapia ou em combinação com outros agentes para tratar tumores da próstata. Podem ser administrados, também, para controlar picos de testosterona ("surto") que ocorrem quando se trata pacientes com análogos de gonadotrofina (ver anteriormente).

Inibidores da síntese de hormônio suprarrenal

Diversos agentes da síntese de hormônios suprarrenais têm efeitos no câncer de mama pós-menopausa. Os fármacos usados são o **trilostano** e (raramente hoje) a aminoglutetimida, que inibem os estágios iniciais da síntese de hormônios sexuais. A reposição de corticosteróides é necessária com esses dois últimos agentes.

ANTICORPOS MONOCLONAIS

Anticorpos monoclonais são imunoglobulinas de um tipo molecular³ produzidas por células de hibridoma em cultura, que reagem com proteínas-alvo definidas manifestadas nas células do câncer. Algumas são *humanizadas*, no sentido de que são híbridas ou quimeras dos anticorpos humanos, com determinação murina ou primata⁴ (e, portanto, são menos passíveis de serem imunogênicas por si mesmas; ver Cap. 59 para mais detalhes). Em alguns casos, a ligação do anticorpo ao seu alvo ativa os mecanismos imunes do hospedeiro e a célula cancerosa é destruída por lise mediada pelo complemento ou por células *killer* (Cap. 6). Outros anticorpos monoclonais fixam-se aos e inativam os receptores do fator de crescimento, inibindo, assim, a trilha de sobrevivência e promovendo apoptose (Fig. 5.5).

Os anticorpos monoclonais são adições relativamente recentes ao armamento anticâncer. Ao contrário de muitos fármacos citotóxicos descritos anteriormente, eles oferecem o prospecto de terapia altamente específica, sem muitos dos efeitos adversos da quimioterapia convencional. Essa vantagem, na maioria dos casos, é compensada pelo fato de, geralmente, serem administrados em combinação com fár-

³Em oposição aos anticorpos "policlonais", geralmente produzidos pelo corpo em resposta a um antígeno estranho, que reúne uma mistura complexa (e variável) de espécies moleculares.

⁴A nomenclatura pode ser confusa: por convenção o sufixo "mabe" denota anticorpo monoclonal; "momabe" de camundongo; "ximabe" de quimera; "zumabe" humanizado; e "umabe" anticorpo humano.

Agentes antineoplásicos: hormônios



Os hormônios ou seus antagonistas são utilizados em tumores sensíveis a hormônios:

- **Glicocorticoides** para leucemias e linfomas
- **Tamoxifeno** para tumores de mama
- **Análogos do hormônio de liberação das gonadotrofinas** para tumores de próstata e de mama
- **Antiandrógenos** para câncer de próstata
- **Inibidores da síntese de hormônios sexuais** para o câncer de mama pós-menopáusico

macos mais tradicionais. Muitos anticorpos monoclonais estão, atualmente, em uso clínico. Seu custo elevado é um problema importante.

Rituximabe

O rituximabe é um anticorpo monoclonal licenciado (em combinação com outros agentes quimioterápicos) para tratamento de certos tipos de *linfoma*. O agente lisa os linfócitos B ao ligar-se à proteína CD20, formadora do canal de cálcio, e ativando o complemento. Além disso, sensibiliza células resistentes (ver adiante) a outros fármacos quimioterápicos. O agente é eficaz em 40%-50% dos casos, quando combinado com a quimioterapia padrão.

O fármaco é administrado por infusão e sua meia-vida plasmática é de cerca de 3 dias, quando administrado pela primeira vez, aumentando com cada administração para cerca de 8 dias, em torno da quarta administração.

Os *efeitos adversos* incluem hipotensão, calafrios e febre, durante as infusões iniciais, e, posteriormente, reações de hipersensibilidade. Pode ocorrer reação de liberação de citocina, que tem sido fatal. O fármaco pode exacerbar transtornos cardiovasculares.

O **alentuzumabe** é um outro anticorpo monoclonal que lisa linfócitos B e é usado no tratamento da leucemia linfocítica crônica resistente. Pode causar, também, reação de liberação de citocinas semelhante à do rituximabe.

Trastuzumabe

O trastuzumabe (Herceptin®) é um anticorpo monoclonal murino humanizado, que se liga a uma proteína denominada *HER2* (o receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano), um membro da família mais ampla dos receptores com atividade integral de tirosina quinase (Fig. 55.1). Existem algumas evidências de que, além de induzir as respostas imunes do hospedeiro, o trastuzumabe induz os inibidores p21 e p27 do ciclo celular (Fig. 5.2). As células tumorais, em cerca de 25% dos pacientes com câncer de mama, superexpressam esse receptor e o câncer prolifera-se com rapidez. Resultados preliminares mostram que o trastuzumabe, administrado com a quimioterapia padrão, resulta em taxa de sobrevida de 1 ano para 79% dos pacientes novos no tratamento com essa forma agressiva de câncer de mama. O fármaco é, em geral, administrado com um taxano, como o docetaxel.

O **panitumumabe** e o **cetuximabe** são dois compostos mecanicamente relacionados, que se ligam aos receptores do fator de crescimento epidérmico (EGF, do inglês, *epidermal growth factor*) (também superexpressado em muitos tumores). São utilizados para o tratamento de câncer colorretal, geralmente em combinação com outros agentes.

Os *efeitos adversos* são semelhantes aos do rituximabe.

Bevacizumabe

O bevacizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado que também é utilizado para o tratamento de câncer colorretal, mas espera-se que seja útil também para o tratamento de outros cânceres. Ele neutraliza o *VEGF* (fator de crescimento vascular endotelial), prevenindo, portanto, a angiogênese, que é crucial para a sobrevivência do tumor. Sua administração é através de infusão intravenosa e geralmente é associada com outros agentes. Pode também ser administrado por injeção direta no olho para retardar a progressão da *degeneração macular aguda* (DMA), que é causa comum de cegueira associada ao aumento da vascularização na retina.

INIBIDORES DE QUINASES PROTEICAS

Imatinibe

Aclamado como descoberta conceitual na quimioterapia direcionada, o **imatinibe** é inibidor de pequenas moléculas das quinases da via de sinalização. Inibe uma quinase citoplasmática oncogênica (Bcr/Abl quinase, Fig. 55.1 e Fig. 55.8), considerada como fator singular na patogênese da leucemia mieloide crônica (LMC), também inibe o fator de crescimento plaquetário (um receptor tirosina quinase, Fig. 55.1). O agente melhorou muito o até agora pobre diagnóstico de pacientes com LMC, e também é usado no tratamento de alguns tumores gastrintestinais não passíveis de cirurgia.

O fármaco é administrado por via oral. A meia-vida é longa, cerca de 18 horas, e o principal sítio de metabolismo é o fígado, onde cerca de 75% do fármaco é convertido em um metabólito que também é biologicamente ativo. A maioria (81%) do fármaco metabolizado é eliminada nas fezes.

Os *efeitos adversos* incluem sintomas gastrintestinais (dor, diarreia, náuseas), fadiga, cefaleia e, às vezes, erupções cutâneas. A resistência ao imatinibe, resultante de mutações nos genes das quinases, é problema crescente. Isso resulta em ausência de ou pequena resistência cruzada a outros inibidores de quinases (ver adiante).

Outros fármacos mecanicamente semelhantes que inibem a bcr-abl quinase incluem o **desatinibe** e o **nilotinibe**, enquanto o **erlotinibe** é direcionado para as EGFR quinases e o **sunitinibe** para outra tirosina quinase. O **sorafenibe** inibe todas essas quinases. Atualmente, muitos inibidores de quinases estão em desenvolvimento, e espera-se que estes representem contribuição significativa para a terapia anticâncer em futuro próximo.

OUTROS AGENTES

Crisantaspase

▼ Crisantaspase é uma formulação da enzima *asparaginase*, administrada por via intramuscular ou intravenosa. Ela converte a asparagina em ácido aspártico e amônia, e é ativa em células tumorais, tais como as da leucemia linfoblástica, que perderam a capacidade de sintetizar asparagina e, portanto, precisam de uma fonte exógena. Como a maioria das células corporais normais é capaz de sintetizar asparagina, o fármaco tem ação razoavelmente seletiva e muito pouco efeito supressor na medula óssea, na mucosa gastrintestinal ou nos folículos pilosos. Pode causar náuseas e vômitos, depressão do sistema nervoso central, reações anafiláticas e lesão hepática.

Hidroxycarbamida

▼ A hidroxycarbamida (hidroxiureia) é um análogo da ureia que inibe a ribonucleotídeo redutase, interferindo, assim, com a conversão de ribonucleotídeos em desoxirribonucleotídeos. É utilizada principalmente no tratamento da policitemia rubra

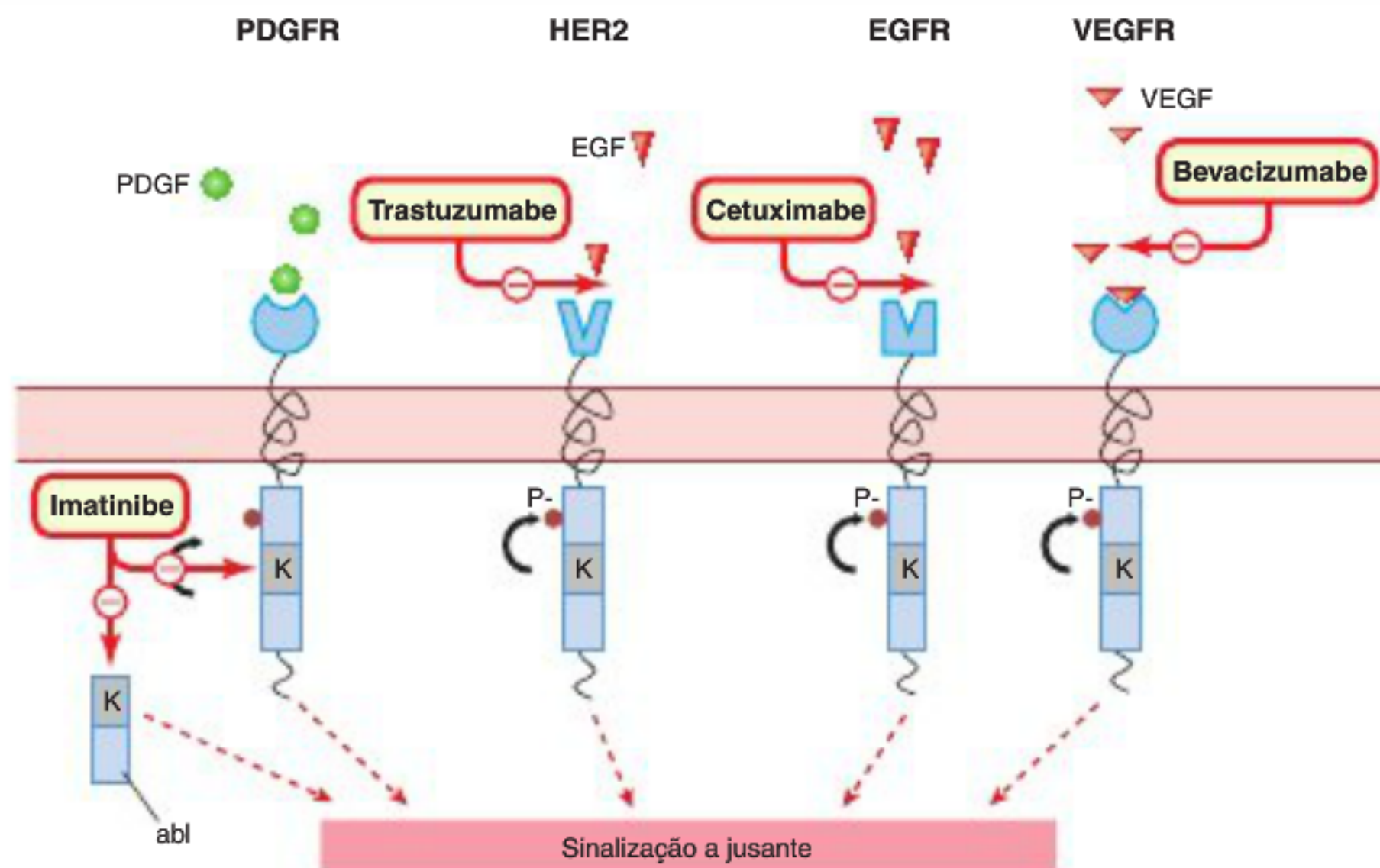


Fig. 55.8 O mecanismo de ação dos anticorpos monoclonais anticâncer e de inibidores de proteína quinases. Muitos tumores superexpressam receptores de fator de crescimento como EGFR, o proto-oncogene HER2 ou VEGFR. Os monoclonais terapêuticos podem prevenir esse fenômeno através da interação direta com o próprio receptor (p. ex., trastuzumabe, cetuximabe) ou com o ligante (p. ex., bevacizumabe). Uma via alternativa de redução da proliferação celular é a inibição da cascata de sinalização a jusante. Os receptores de tirosina quinases são bons alvos, assim como algumas das quinases oncogênicas, como bcr/abl.

Fármacos anticâncer: anticorpos monoclonais e inibidores de proteína quinases

- Muitos tumores superexpressam receptores de fatores de crescimento que, por sua vez, estimulam a proliferação celular e o crescimento do tumor. Isso pode ser iniciado por:
 - anticorpos monoclonais que se ligam ao domínio extracelular dos EGFs (p. ex., **panitumomabe**), ao receptor oncogênico HER2 (p. ex., **trastuzumabe**) ou que neutralizam os próprios fatores de crescimento (p. ex., **bevacizumabe**)
 - inibidores de proteína quinases que impedem a sinalização a jusante ativada pelos fatores de crescimento, através da inibição de quinases oncogênicas específicas (p. ex., **imatinibe**; bcr-abl) ou através da inibição de receptores específicos das tirosinas quinases (p. ex., receptor EGF; **erlotinibe**) ou de diversas quinases associadas a receptores (p. ex., **sorafenibe**).
- Alguns anticorpos monoclonais atuam diretamente nas proteínas de superfície das células linfocitárias causando lise (p. ex., **rituximabe**), prevenindo, portanto, a proliferação.

vera (uma alteração mieloproliferativa das células vermelhas) e (no passado) da leucemia mielogênica crônica. Sua utilização (em doses um pouco menores) para o tratamento de anemia falciforme é descrita no Capítulo 25. Apresenta o espectro usual de efeitos adversos, e a depressão da medula óssea é significativa.

Bortezomibe

▼ O bortezomibe é um tripeptídeo que contém boro e inibe a função do proteossomo celular. Por alguma razão, as células que apresentam divisão mais rápida são mais sensíveis a esse fármaco que as células normais, fazendo com que ele seja um agente anticâncer útil. Geralmente, é utilizado para o tratamento de mieloma (tumor maligno na medula óssea).

Talidomida

▼ Investigações sobre o notável efeito teratogênico da talidomida mostraram que ela apresenta múltiplas ações sobre a transcrição gênica, angiogênese e função do proteossomo, levando a testes para avaliação da sua eficácia como agente anticâncer. Neste caso, ela se mostrou eficaz no tratamento de mielomas, para a qual é amplamente utilizada atualmente. O principal efeito da talidomida, exceto a teratogenicidade (irrelevante para o tratamento de mielomas), é a neuropatia periférica, que causa fraqueza e perda sensorial irreversíveis. Também aumenta a incidência de trombose e derrames.

Um derivado da talidomida, a **lenalidomida** apresenta menos efeitos adversos, porém, ao contrário da talidomida, pode causar depressão da medula óssea e neutropenia.

Modificadores da resposta biológica

▼ Agentes que intensificam a resposta do hospedeiro são conhecidos como *modificadores da resposta biológica*. Alguns como, por exemplo, a **interferona-α** (e seu derivado peguado), são usados no tratamento de alguns tumores sólidos e linfomas, e a **aldesleucina** (interleucina-2 recombinante) é empregada em alguns casos de tumores renais. A **tretinoína** (uma forma de vitamina A) é um potente indutor da diferenciação nas células leucêmicas e é usada como um adjunto à quimioterapia para induzir à remissão.

RESISTÊNCIA AOS FÁRMACOS ANTICÂNCER

Diz-se que a resistência manifestada pelas células neoplásicas aos fármacos citotóxicos pode ser *primária* (presente quando o fármaco é administrado pela primeira vez) ou *adquirida* (desenvolve-se durante o tratamento com o fármaco). A resistência adquirida pode resultar da *adaptação* das células tumorais ou da *mutação*, com a emergência de células menos suscetíveis ou resistentes ao fármaco e, consequentemente, têm vantagem seletiva sobre as células sensíveis. A seguir, temos exemplos de diversos mecanismos de resistência. Consulte Mimeault *et al.* (2008) para atualização do assunto.

- *Diminuição no acúmulo dos fármacos citotóxicos nas células*, como resultado da maior expressão de proteínas de transporte do fármaco dependentes de energia na superfície celular. Essas proteínas são responsáveis pela multirresistência a diversos fármacos anticâncer estruturalmente diferentes (p. ex., doxorrubicina, vimblastina e dactinomicina; Gottesman *et al.*, 2002). Um membro importante deste grupo é a *glicoproteína-P* (P-gp/MDR1, Cap. 8). Considera-se que o papel fisiológico da glicoproteína P seja proteger as células contra toxinas ambientais. Ela funciona como um “aspirador de pó” hidrofóbico, coletando substâncias químicas estranhas, como os fármacos, quando eles atravessam a membrana celular e, a seguir, expelindo-os. Agentes não citotóxicos que reverterem a multirresistência aos fármacos estão sendo investigados como adjuvantes em potencial ao tratamento.
- *Queda na quantidade de fármaco captada pela célula* (p. ex., no caso do metotrexato).
- *Ativação insuficiente do fármaco*. Alguns fármacos necessitam de ativação metabólica para manifestar sua atividade antitumoral. Se isto não acontecer, os agentes podem não continuar sendo eficazes. Exemplos incluem a conversão da fluoruracila para FDUMP, a fosforilação da citarabina e a conversão da mercaptopurina em um nucleotídeo fraudulento.
- *Aumento na inativação* (p. ex., citarabina e mercaptopurina).
- *Maior concentração da enzima-alvo* (metotrexato).
- *Menor demanda por substrato* (crisantaspase).
- *Maior utilização de vias metabólicas alternativas* (antimetabólitos).
- *Reparo rápido de lesões induzidas pelo fármaco* (agentes alquilantes).
- *Atividade alterada do alvo*, como, por exemplo, topoisomerase II modificada (doxorrubicina).
- *Mutações em diversos genes*, causando o surgimento de moléculas-alvo resistentes. Por exemplo, o gene p53 e a superexpressão da família do gene Bcl-2 (vários fármacos citotóxicos).

ESQUEMAS DE TRATAMENTO

O tratamento que envolve combinações de vários agentes anticâncer aumenta a citotoxicidade para as células cancerosas, sem necessariamente aumentar a toxicidade geral. Por exemplo, o metotrexato, com toxicidade principalmente mielossupressora, pode ser usado em um esquema combinado com a vincristina, que tem, como perfil principal, a neurotoxicidade. Os poucos fármacos que apresentam baixa mielotoxicidade, como a cisplatina e a bleomicina, são bons candidatos para esquemas combinados. O tratamento que envolve combinações de fármacos também diminui a possibilidade de desenvolvimento de resistência a agentes indi-

viduais. É comum os fármacos serem administrados em doses mais elevadas, de modo intermitente, em várias séries de tratamento, com intervalos de 2-3 semanas entre si, em vez de serem administrados em pequenas doses, em frequência contínua, permitindo, assim, que a medula óssea se regenere durante os intervalos. Além disso, já se demonstrou que a mesma dose total de um agente é mais efetiva quando administrada em uma ou duas doses elevadas, do que em múltiplas doses reduzidas.

Ação do fármaco durante o ciclo celular

▼ As células que estão em constante replicação constituem a “fração de crescimento” do tumor. Alguns fármacos anticâncer atuam em fases particulares do ciclo celular, conforme se verá a seguir, e, em princípio, tais informações teriam valor na seleção de agentes individuais ou combinações de agentes para uso clínico. Entretanto, nem todas as autoridades concordam que esquemas de tratamento fundamentados nesses princípios sejam melhores que esquemas meramente empíricos.

- *Agentes fase-específicos*. Muitos fármacos citotóxicos atuam em diferentes pontos do ciclo. Por exemplo, os alcaloides da vinca agem na mitose, enquanto a citarabina, a hidroxycarbamida, a fluoruracila, o metotrexato e a mercaptopurina agem na fase S. Alguns desses agentes também têm certa ação durante a fase G₁ e, assim, podem retardar a entrada de uma célula na fase S, onde ela estaria mais vulnerável ao fármaco.
- *Agentes ciclo-específicos*. Esses agentes atuam em todos os estágios do ciclo celular, mas não têm muito efeito nas células fora do ciclo (p. ex., agentes alquilantes, dactinomicina, doxorrubicina e cisplatina).
- *Agentes ciclo-inespecíficos*. Esses agentes atuam em células que estejam ou não em ciclagem (p. ex., bleomicina e nitrosureias).

CONTROLE DA ÊMESE E A MIELOSSUPRESSÃO

ÊMESE

Náuseas e vômitos induzidos por muitos dos agentes quimioterápicos para o câncer constituem empecilho intrínseco à aderência do paciente ao tratamento (Cap. 29). Trata-se de problema em particular com a cisplatina, mas também complica a terapia com muitos outros agentes, tais como os agentes alquilantes. Antagonistas do receptor 5-hidroxitriptamina (HT)₃, como a **ondansetrona** ou a **granisetrona** (Caps. 15 e 29), são eficazes em vômitos induzidos por agentes citotóxicos e revolucionaram a quimioterapia com a cisplatina. Dentre os outros agentes antieméticos disponíveis, a **metoclopramida**, administrada por via intravenosa em doses elevadas, provou ser útil e, em geral, é combinada com a dexametasona (Cap. 32) ou o **lorazepam** (Cap. 43), agentes que promovem ainda maior alívio dos efeitos adversos da quimioterapia. Como a metoclopramida causa comumente efeitos adversos extrapiramidais em crianças e adultos jovens, pode-se utilizar a **difenidramina** (Cap. 26) como alternativa.

MIELOSSUPRESSÃO

A mielossupressão limita o uso de muitos agentes anticâncer. Esquemas concebidos para superar o problema incluem a remoção de parte da medula óssea do próprio paciente antes do tratamento, eliminando dela as células cancerosas (usando anticorpos monoclonais específicos; ver adiante) e repondo-a depois de concluída a terapia citotóxica. Um protocolo no qual alíquotas de células-tronco, colhidas do sangue depois da administração do fator de crescimento **molgramostim**, são expandidas *in vitro*, utilizando-se outros fatores de crescimento hematopoéticos (Cap. 25), é atualmente empregado com frequência. O uso de tais fatores de crescimento após a substituição da medula óssea tem tido

sucesso em alguns casos. Outra possibilidade é a introdução, na medula óssea que foi retirada, do gene mutado que confere resistência a múltiplos fármacos, de maneira que, quando substituídas, as células da medula óssea (mas não as células cancerosas) serão resistentes à ação citotóxica dos fármacos anticâncer.

DESENVOLVIMENTOS FUTUROS

Como o leitor já terá percebido, nosso enfoque atual à quimioterapia do câncer abrange certa mistura eclética de fármacos e técnicas, todos traçados visando às células cancerosas de modo seletivo. Já foi obtido algum progresso terapêutico real, muito embora o "câncer", como doença (na verdade muitas doenças diferentes com desfecho semelhante), ainda não tenha sido derrotado e continue a representar enorme desafio às futuras gerações de pesquisadores. Nessa área terapêutica, provavelmente mais que em qualquer outra, o debate a respeito do risco/benefício do tratamento e da qualidade de vida do paciente assumiu papel central, e ela continua a ser importante área de interesse. Essas questões delicadas têm sido bastante exploradas por Duric & Stockler (2001) e Klastersky & Paesmans (2001).

A pesquisa por formas de terapia menos tóxicas é, certamente, o mote central das iniciativas anticâncer, e muitos novos fármacos ou novos esquemas combinados estão em ensaio clínico ou nos estágios preliminares de desenvolvimento (p. ex., Kurta *et al.*, 2003). A seguir, teremos uma seleção de novos e diferentes enfoques ao tratamento do câncer, que podem oferecer frutos ao longo da próxima década.

Inibidores da angiogênese e de metaloproteinase

As células tumorais produzem metaloproteinases e fatores angiogênicos que facilitam o crescimento do tumor, a invasão do tecido normal e as metástases. Visar a esses mecanismos envolvidos nos daria fármacos que bloqueariam as metástases. Diversos fármacos existentes já enfocam esse processo (p. ex., bevacizumabe) e é provável que essa área seja desenvolvida futuramente (Griffioen & Molema, 2000; Thijssen *et al.*, 2007).

Inibidores da ciclo-oxigenase

Há fortes evidências epidemiológicas e experimentais que sugerem que o uso crônico de inibidores da ciclo-oxigenase (COX) (Cap. 26) protege contra o câncer do trato gastrointestinal e, possivelmente, em outros locais também. A isoforma COX-2 é superexpressa em cerca de 85% dos cânceres, e prostanoídes originados dessa fonte podem ativar vias de

sinalização que permitem que as células escapem da morte apoptótica. O inibidor de COX-2 **celecoxibe** reduz a incidência de câncer mamário e gastrointestinal em modelos animais e causa regressão de tumores existentes. Está sob estudo em seres humanos como um inibidor de um tipo familiar de tumor de cólon. Em termos gerais, a COX-2 é considerada um alvo potencialmente importante do desenvolvimento de fármacos anticâncer, embora, ironicamente, alguns afirmem que seu mecanismo de ação não está relacionado com a inibição de COX. A literatura é estarrecidora e, em geral, controversa; ver Karamouzis & Papavassiliou (2004) e Amir & Agarwal (2004) para comentários recentes.

Oligonucleotídeos antissenso

Os direcionamentos genéticos são vistos por muitos profissionais como a esperança para o futuro. Os *oligonucleotídeos antissenso* (Cap. 59) são sequências sintéticas de DNA de filamento simples complementares a regiões de codificação específicas do RNAm, que conseguem inibir a expressão do gene. Um fármaco antissenso, o **augmeroseno**, infrarregula o fator antiapoptótico Bcl-2. Em ensaio clínico preliminar, o agente sensibilizou o melanoma maligno a fármacos anticâncer padrão.

Terapia genética

A introdução de genes fabricados, oligonucleotídeos antissenso ou *terapia gênica* utilizando siRNAs (Cap. 59) oferece, em princípio, enormes vantagens com relação aos enfoques convencionais em termos de toxicidade seletiva às células cancerosas. Há muitos problemas técnicos para resolver com o aporte dos genes (p. ex., p53 ou DNA antissenso do fator de crescimento) para as células-alvo. Foram feitos ensaios clínicos, alguns dos quais mostraram sucesso discreto (p. ex., Wolf & Dwayne Jenkins, 2002, sobre ensaios envolvendo câncer de ovário), porém tem-se lentamente observado algum progresso.

Reversão da multirresistência aos fármacos

Vários fármacos não citotóxicos (p. ex., **verapamil**) que inibem a glicoproteína-P podem reverter a multirresistência aos fármacos. Outros fármacos com esta ação estão sendo investigados. Além disso, o uso de antibióticos, imunotoxinas, oligonucleotídeos antissenso (ver anteriormente) ou agentes encapsulados em lipossomos pode ser útil na eliminação de células com multirresistência aos fármacos (revisado por Gottesman & Pastan, 1993).

Sabe-se que a *telomerase* é importante para a manutenção da viabilidade da célula cancerígena. Muitas estratégias para controlar essa atividade foram revisadas por Keith *et al.* (2004).

REFERÊNCIAS E LEITURA ADICIONAL

Geral

Airley, R., 2009. Anticancer drugs. Wiley-Blackwell, Chichester. (Livro recente que cobre todos os aspectos desde a farmacologia básica até a utilização clínica)

Mecanismos da carcinogênese

Buys, C.H.C.M., 2000. Telomeres, telomerase and cancer. N. Engl. J. Med. 342, 1282–1283. (Abordagem concisa e clara)

Chambers, A.F., Groom, A.C., MacDonald, I.C., 2002. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. Nat. Rev. Cancer 2, 563–557. (Revisão; ressalta a importância das metástases na maioria das mortes por câncer, discute os mecanismos envolvidos na metástase e levanta a possibilidade de transformar esses mecanismos em alvos no desenvolvimento de fármacos anticancerígenos)

Griffioen, A., Molema, G., 2000. Angiogenesis: potentials for pharmacologic intervention in the treatment of cancer, cardiovascular diseases and chronic inflammation. Pharmacol. Rev. 52, 237–268. (Revisão abrangente que trata de todos os aspectos da angiogênese e de

potenciais métodos para modificá-la a fim de produzir um efeito anti-neoplásico)

Haber, D.A., Fearon, E.R., 1998. The promise of cancer genetics. Lancet 351, 1–8. (Excelente abordagem; tabelas detalhadas de mutações de proto-oncogenes e de genes supressores de tumor de cânceres humanos)

Mimeault, M., Hauke, R., Batra, S.K., 2008. Recent advances on the molecular mechanisms involved in the drug resistance of cancer cells and novel targeting therapies. Clin. Pharmacol. Ther. 83, 673–691. (Revisão abrangente que cobre todos os aspectos dessa área)

Talapatra, S., Thompson, C.B., 2001. Growth factor signalling in cell survival: implications for cancer treatment. J. Pharmacol. Exp. Ther. 298, 873–878. (Visão geral sucinta da apoptose induzida por receptores, do papel dos fatores de crescimento na prevenção da apoptose e dos potenciais fármacos que poderiam ser utilizados para promover a morte celular)

Weinberg, R.A., 1996. How cancer arises. Sci. Am. Sept, 42–48. (Visão geral simples e clara, que detalha os principais oncogenes, os genes supressores de tumor e o ciclo celular; diagramas excelentes)

Zörnig, M., Hueber, A.-O., Baum, W., Evan, G., 2001. Apoptosis regulators and their role in tumorigenesis. *Biochim. Biophys. Acta* 1551, F1-F37. (Revisão extensa que descreve os genes e os mecanismos envolvidos na apoptose e resume as evidências de que a falha da apoptose é um pré-requisito para o desenvolvimento do câncer)

Terapêutica antineoplásica

Gottesman, M.M., Fojo, T., Bates, S.E., 2002. Multidrug resistance in cancer: role of ATP-dependent transporters. *Nat. Rev. Cancer* 2, 48-56. (Delinea os mecanismos celulares da resistência; descreve os transportadores dependentes de ATP, enfatizando aqueles envolvidos no câncer humano; cogita sobre as estratégias para a reversão da resistência)

Houghton, A.N., Scheinberg, D., 2000. Monoclonal antibody therapies—a 'constant' threat to cancer. *Nat. Med.* 6, 373-374. (Artigo claro; diagrama muito útil)

Krause, D.S., Van Etten, R., 2005. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. *N. Engl. J. Med.* 353, 172-187. (Excelente revisão sobre as tirosinas quinases como alvos; bons diagramas e tabelas e um estilo altamente legível)

Kurtz, J.-E., Emmanuel, A., Natarajan-Ame, S. et al., 2003. Oral chemotherapy in colorectal cancer treatment: review of the literature. *Eur. J. Int. Med.* 14, 18-25. (Discute as novas condutas no câncer colorretal; tabelas boas que resumem os recentes avanços e ensaios clínicos)

Norman, K.L., Farassati, F., Lee, P.W.K., 2001. Oncolytic viruses and cancer therapy. *Cytokine Growth Factor Rev.* 12, 271-282. (Descreve os mecanismos de ação e a eficácia de três vírus oncolíticos em um ensaio clínico)

Overall, C.M., López-Otin, C., 2002. Strategies for MMP inhibition in cancer: innovations for the post-trial era. *Nat. Rev. Cancer* 2, 657-767. (Revisão das metaloproteinases da matriz e seu papel na metástase tumoral; também discute várias abordagens que poderiam ser utilizadas para transformar essas enzimas em alvos e produzir, dessa forma, novos fármacos anticancerígenos)

Reed, J.C., 2002. Apoptosis-based therapies. *Nat. Rev. Drug Discov.* 1, 111-121. (Abordagem excelente, tabelas úteis, diagramas bons)

Savage, D.G., Antman, K.H., 2002. Imatinib mesylate—a new oral targeted therapy. *N. Engl. J. Med.* 346, 683-693. (Revisão com uma abordagem detalhada desse fármaco relativamente novo para o tratamento da leucemia mieloide crônica; diagramas muito bons)

White, C.A., Weaver, R.L., Grillo-López, 2001. Antibody-targeted immunotherapy for treatment of malignancy. *Annu. Rev. Med.* 52, 125-145. (Revisão clara e abrangente; inclui tabelas de anticorpos monoclonais e anticorpos monoclonais radiomarcados de um ensaio clínico)

Novas diretrizes e outros s

Adjei, A.A., 2001. Blocking oncogenic Ras signaling for cancer therapy. *J. Natl. Cancer Inst.* 93, 1062-1074. (Fornece detalhes do processamento, da ativação, das mutações, dos alvos citoplasmáticos e do papel fisiológico do gene Ras e descreve as implicações terapêuticas)

Anderson, W.F., 2000. Gene therapy scores against cancer. *Nat. Med.* 6, 862-863. (Artigo sucinto e direto)

Armstrong, A.C., Eaton, D., Ewing, J.C., 2001. Cellular immunotherapy for cancer. *Br. Med. J.* 323, 1289-1293. (Breve discussão do fundamento lógico e da possível exploração futura das vacinas contra células tumorais e células dendríticas e da terapia com células T)

Carter, P., 2001. Improving the efficacy of antibody-based cancer therapies. *Nat. Rev. Cancer* 1, 118-128. (Revisão que cogita o possível uso futuro de anticorpos monoclonais no tratamento do câncer; lista anticorpos de ensaios clínicos avançados)

Duric, V., Stockler, M., 2001. Patients' preferences for adjuvant chemotherapy in early breast cancer. *Lancet Oncol.* 2, 691-697. (O título é autoexplicativo; relaciona os pacientes com suas qualidades de vida)

English, J.M., Cobb, M.H., 2002. Pharmacological inhibitors of MAPK pathways. *Trends Pharmacol. Sci.* 23, 40-45. (Lista as proteínas quinases ativadas por mitógenos e discute os pequenos inibidores de moléculas em fase de pesquisa)

Favoni, R.E., de Cupis, A., 2000. The role of polypeptide growth factors in human carcinomas: new targets for a novel pharmacological approach. *Pharmacol. Rev.* 52, 179-206. (Revisão completa que descreve 14 famílias de fatores de crescimento, suas vias de sinalização e seu possível papel no câncer; também trata da ação de fármacos sobre as vias de sinalização)

Gottesman, M.M., Pastan, I., 1993. Biochemistry of multidrug resistance mediated by the multidrug transporter. *Annu. Rev. Biochem.* 62, 385-427.

Karamouzis, M.V., Papavassiliou, A.G., 2004. COX-2 inhibition in cancer therapeutics: a field of controversy or a magic bullet? *Expert Opin. Investig. Drugs* 13, 359-372. (Boa revisão da esfera de ação dos inibidores da COX no tratamento do câncer)

Keith, W.N., Bilsland, A., Hardie, M., Evans, T.R., 2004. Drug insight: cancer cell immortality—telomerase as a target for novel cancer gene therapies. *Nat. Clin. Pract. Oncol.* 1, 88-96.

Klastersky, J., Paesmans, M., 2001. Response to chemotherapy, quality of life benefits and survival in advanced non-small lung cancer: review of literature results. *Lung Cancer* 34, S95-S101. (Um outro artigo que aborda questões sobre a qualidade de vida que cercam a quimioterapia)

Smith, I.E., 2002. New drugs for breast cancer. *Lancet* 360, 790-792. (Abordagem sucinta)

Thijssen, V.L., van Beijnum, J.R., Mayo, K.H., Griffioen, A.W., 2007. Identification of novel drug targets for angiostatic cancer therapy; it takes two to tango. *Curr. Pharm. Des.* 13, 3576-3583.

Wolf, J.K., Dwayne Jenkins, A., 2002. Gene therapy for ovarian cancer (review). *Int. J. Oncol.* 21, 461-468. (Revisão de fácil leitura sobre o câncer de ovário e os conceitos básicos da terapia gênica, complementada por uma reunião de dados sobre compostos de ensaios clínicos)

Recursos úteis na web

<http://www.cancer.org/> (Site norte-americano equivalente ao site inglês apresentado a seguir. As melhores seções para você são aquelas contidas nos links Health Information Seekers e Professionals)

<http://www.cancerresearchuk.org> (Website do Cancer Research UK, a maior instituição beneficente do Reino Unido que se dedica aos pacientes com câncer. Contém dados valiosos sobre a epidemiologia e o tratamento do câncer, inclusive links para ensaios clínicos. Uma excelente fonte de informações)

Variação individual e interação entre fármacos

56

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Este capítulo se destina a discutir as fontes de variações entre os indivíduos (variação interindividual) e suas respostas aos fármacos. A variação genética nos processos farmacocinéticos e na resposta farmacodinâmica foi anteriormente discutida no Capítulo 11. Neste capítulo, mencionaremos de forma breve alguns outros fatores importantes responsáveis pela variação farmacológica, incluindo idade, gravidez e doença, e descreveremos detalhadamente os mecanismos por trás da interação dos fármacos (i. e., a modificação da ação de um fármaco por outro).

INTRODUÇÃO

A terapêutica seria consideravelmente mais fácil se as respostas à mesma dose de um fármaco fossem sempre as mesmas. Na realidade, a variação inter e mesmo intraindividual é, com frequência, substancial. Os médicos precisam estar atentos às fontes de tais variações para prescrever os fármacos com segurança e eficácia. As variações podem ser causadas por diferentes concentrações do fármaco nos locais de ação ou pelas diferentes respostas à mesma concentração deste fármaco. O primeiro tipo é chamado de variação farmacocinética e pode ocorrer devido a diferenças de absorção, distribuição, metabolismo e eliminação (Caps. 8 e 9). O segundo tipo é denominado variação farmacodinâmica.

Em geral, a variação é quantitativa, no sentido de que o fármaco produz efeito maior ou menor, ou age por período de tempo longo ou curto, mesmo que exercendo qualitativamente o mesmo efeito. Em outros casos, a ação é qualitativamente diferente. Estes efeitos são conhecidos como reações "idiossincrásicas" (o *Oxford English Dictionary* define idiosincrasia como "a constituição física peculiar para um indi-

víduo ou classe") e são quase sempre causados pelas diferenças genéticas ou imunológicas entre os indivíduos.

FATORES RESPONSÁVEIS PELA VARIAÇÃO INDIVIDUAL QUANTITATIVA

ETNIA

Etnia significa "pertencer a determinada raça", e muitos antropólogos são céticos quanto ao valor deste conceito (p. ex., Cooper *et al.*, 2003). Os cidadãos de muitas das sociedades modernas são solicitados a definir sua raça ou etnia a partir de uma lista de opções (p. ex., "branco", "negro", "mestiço", "chinês", "asiático" ou "outras", em que todas essas opções foram oferecidas pelo UK Office of National Statistics para o Censo Nacional de 2001). Os membros de tais grupos auto-definidos chegam a compartilhar algumas características com base na herança genética e cultural, mas há, obviamente, também, enorme diversidade dentro de cada grupo.

Apesar da simplicidade dessa classificação, ela pode dar alguns indicadores para a sensibilidade aos fármacos (Wood, 2001). Um exemplo é a evidência discutida no Capítulo 22, em que afro-americanos com insuficiência cardíaca ganham vantagem com relação à mortalidade através de tratamento associando-se a hidralazina a um nitrato, ao passo que os americanos brancos não têm este benefício.

Alguns efeitos adversos podem, igualmente, ser previstos com base na raça; muitos chineses, por exemplo, diferem de caucasianos na maneira em que metabolizam etanol, produzindo elevada concentração plasmática de acetaldeído, capaz de causar rubor e palpitações (Caps. 48 e 57). Os chineses são consideravelmente mais sensíveis aos efeitos cardiovasculares do propranolol (Cap. 14) do que os caucasianos, enquanto os indivíduos afro-caribenhos são menos sensíveis. Apesar da sua sensibilidade aumentada aos antagonistas receptores β -adrenérgicos, indivíduos chineses metabolizam o propranolol mais rápido do que os caucasianos, indicando que a diferença está relacionada com variações farmacodinâmicas na sensibilidade aos receptores β -adrenérgicos ou em etapas anteriores.

A efetividade do gefitinibe (Cap. 55) no tratamento de pacientes com tumores avançados de pulmão foi desapontadora, mas, em cerca de 10% dos pacientes, os tumores pulmonares reduziram-se com rapidez. Pacientes japoneses são três vezes mais sensíveis que os caucasianos para responder desse modo. A diferença mais evidente é que pacientes que respondem bem apresentam mutações específicas no receptor para o fator de crescimento dérmico (Wadman, 2005). É provável que muitas dessas diferenças étnicas sejam de origem genética, mas fatores ambientais como os relacionados com a dieta, por exemplo, podem também contribuir. É importante não abandonar a busca muito mais sofisticada pelos meios de individualizar a Medicina com base na farmacogenômica (Cap. 11), porque o processo mais simples e mais pobre de pedir aos pacientes para definir seu grupo étnico trouxe algum sucesso: essa possível opção age como um estímulo. Se este enfoque tão grosseiro e imperfeito obteve algum sucesso, pense o quanto poderia ser possível fazer com o teste genômico!

Variação individual



- A variabilidade é um problema grave; se não for levado em consideração, pode resultar em:
 - perda de eficácia
 - efeitos adversos inesperados.
- Os tipos de variabilidade podem ser classificados como:
 - farmacocinéticos
 - farmacodinâmicos
 - idiossincrásicos.
- As principais causas de variabilidade são:
 - idade
 - fatores genéticos
 - fatores imunológicos (Cap. 57)
 - estados patológicos (p. ex., doenças renais ou hepáticas)
 - interações entre fármacos.

IDADE

A principal razão pela qual a idade afeta a ação dos fármacos é que a eliminação do fármaco é menos eficiente em bebês recém-nascidos e em idosos, tanto que os fármacos comumente produzem efeitos maiores e mais prolongados nesses extremos da vida. Outros fatores relacionados com a idade, tais como as variações na sensibilidade farmacodinâmica, são sempre importantes com alguns fármacos. Fatores fisiológicos (p. ex., reflexos cardiovasculares alterados) e fatores patológicos (p. ex., hipotermia), comuns em pessoas idosas, também influenciam os efeitos dos fármacos. A composição do corpo muda com a idade; a contribuição da gordura apresenta-se em proporção maior na massa corporal na fase madura, com consequentes mudanças no volume de distribuição dos fármacos. Pessoas idosas consomem mais medicamentos do que adultos jovens e, portanto, a probabilidade de interação entre fármacos (veja adiante) é também aumentada. Para uma explicação completa da terapia com fármacos em crianças e idosos, veja, respectivamente, Fox & Balis (Cap. 23) e Abernethie (Cap. 24) e Atkinson *et al.*, 2006.

EFEITOS DA IDADE SOBRE A ELIMINAÇÃO RENAL DOS FÁRMACOS

A taxa de filtração glomerular (TFG) em recém-nascidos, normalizada para a área de superfície corporal, é somente cerca de 20% do valor do adulto, e a função tubular também é reduzida. Assim, a meia-vida de eliminação plasmática dos fármacos eliminados por via renal é mais lenta nos neonatos do que nos adultos (Tabela 56.1). Nos bebês nascidos a termo, a função renal aumenta para valores similares aos de jovens adultos em menos de 1 semana e, na verdade, continua a aumentar até o máximo de em torno de duas vezes o valor de adultos aos 6 meses de idade. O desenvolvimento da função renal ocorre mais lentamente em bebês prematuros. A imaturidade renal em bebês prematuros pode ter efeito importante sobre a eliminação do fármaco. Por exemplo, em prematuros recém-nascidos, o antibiótico **gentamicina** tem meia-vida plasmática de 18 horas ou mais, comparado com 1-4 horas nos

adultos e cerca de 10 horas em bebês nascidos a termo. É necessário, portanto, reduzir e/ou espaçar as doses para evitar toxicidade nos bebês prematuros.

A taxa de filtração glomerular diminui lentamente a partir dos 20 anos de idade, caindo cerca de 25% aos 50 anos e cerca de 50% aos 75 anos. A Figura 56.1 mostra que a depuração renal da **digoxina** em pessoas jovens e idosas está relacionada intimamente com a depuração da creatinina, que é a medida padrão da TFG. Consequentemente, a administração crônica ao longo dos anos da mesma dose diária de digoxina a um indivíduo do sexo masculino ou feminino leva ao aumento na concentração plasmática à medida que a pessoa envelhece, o que é uma causa comum de toxicidade glicosídica em pessoas idosas (Cap. 21).

▼ O declínio na TFG relacionado com a idade não se reflete pelo aumento na concentração de creatinina plasmática, diferentemente da depuração da creatinina. A creatinina plasmática caracteristicamente permanece dentro da faixa (normal para o adulto) nas pessoas idosas, a despeito da TFG substancialmente diminuída. Isto acontece porque a síntese de creatinina é reduzida nos idosos devido à sua massa muscular reduzida. Daí, a creatinina plasmática “normal” em idosos não indica que eles possuem TFG normal. A falha para reconhecer isto e não reduzir a dose dos fármacos eliminados pelos rins pode levar à sua toxicidade.

EFEITOS DA IDADE SOBRE O METABOLISMO DOS FÁRMACOS

Muitas enzimas importantes, incluindo a oxidase microssômica hepática, a glicuroniltransferase, a acetiltransferase e as esterases plasmáticas, apresentam baixa atividade em neonatos, sobretudo em prematuros. Essas enzimas levam 8 semanas ou mais para alcançar o nível de atividade no adulto. A relativa deficiência de atividade de conjugação nos recém-nascidos pode ter consequências graves, como no *kernicterus* (coloração dos gânglios basais pela bilirrubina), causado pelo deslocamento da bilirrubina de seus sítios de ligação na albumina (veja adiante), e na síndrome “cinzenta do recém-nascido”, provocada pelo antibiótico **cloranfenicol** (Cap. 50). Essa condição, algumas vezes fatal, inicialmente considerada sensibi-

Tabela 56.1 Efeito da idade sobre as meias-vidas plasmáticas na eliminação de diversos fármacos

Fármaco	Média ou faixa de meia-vida (h)		
	Neonato a termo ^a	Adulto	Idoso
Fármacos que são eliminados principalmente em forma inalterada, na urina			
Gentamicina	10	2	4
Lítio	120	24	48
Digoxina	200	40	80
Fármacos que são preferencialmente metabolizados			
Diazepam	25–100	15–25	50–150
Fenitoína	10–30	10–30	10–30
Sulfametoxipiridazina	140	60	100

^aOcorrem em prematuros diferenças ainda superiores aos valores médios do adulto.

(Dados de Reidenberg 1971 Renal function and drug action. Saunders, Philadelphia; e Dollery 1991 Therapeutics drugs. Churchill Livingstone, Edinburgh.)

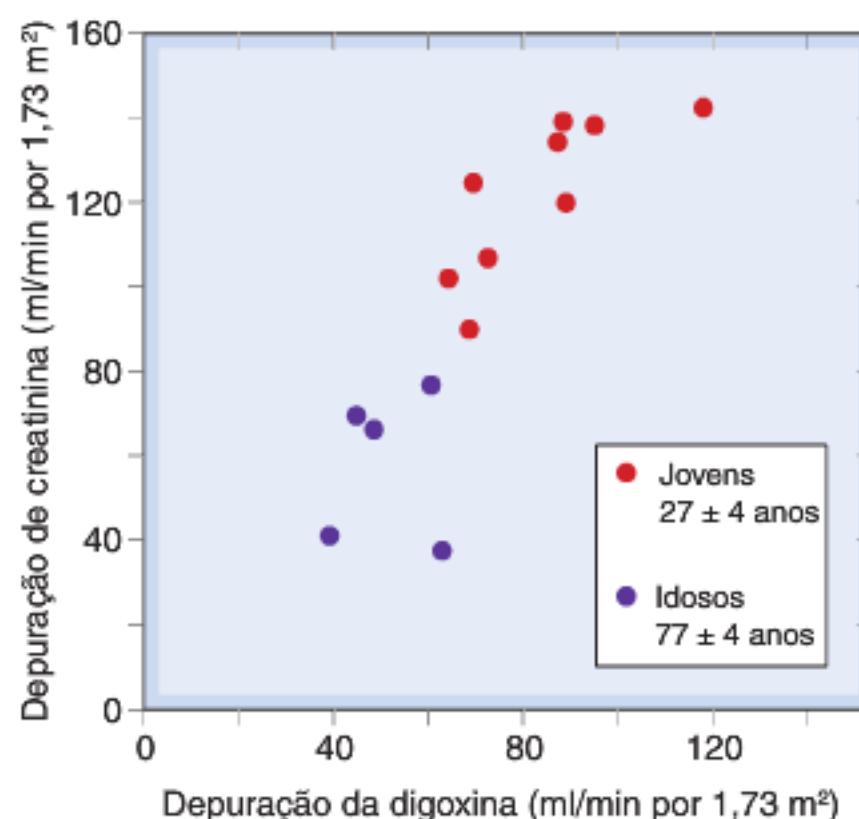


Fig. 56.1 Relação entre a função renal (medida como depuração da creatinina) e a depuração da digoxina em indivíduos jovens e idosos. (De Ewy G A et al. 1969 Circulation 34:452.)

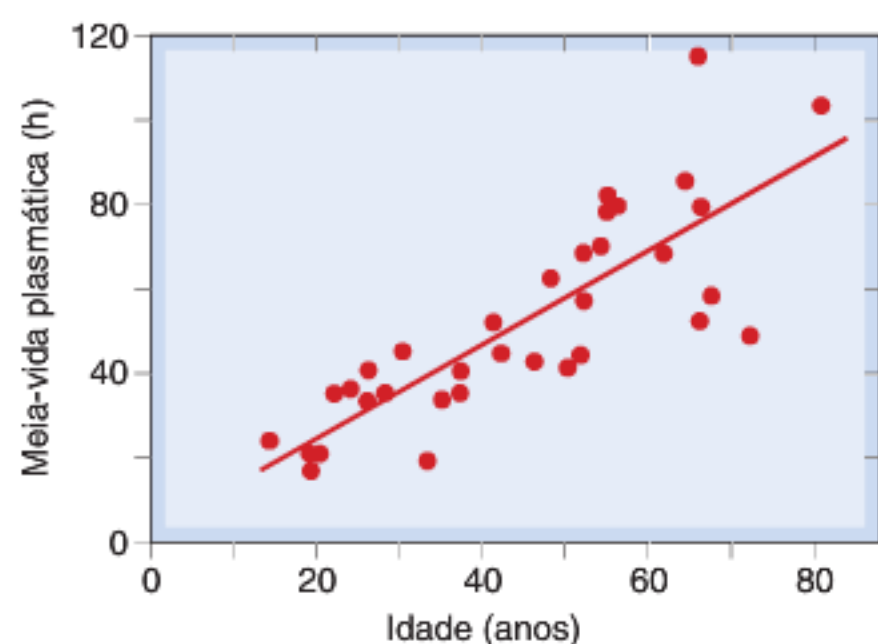


Fig. 56.2 Aumento da meia-vida plasmática do diazepam com a idade, em 33 pessoas saudáveis.

Observe a variabilidade aumentada tanto quanto a meia-vida, com a idade. (De Klotz U et al. 1975 J Clin Invest 55: 347.)

idade bioquímica específica ao fármaco nos bebês jovens, na realidade resulta do acúmulo tecidual de concentrações elevadas de cloranfenicol devido à baixa conjugação hepática. O cloranfenicol não é mais tóxico para os bebês do que para os adultos, contanto que a dose seja reduzida e levando-se isto em conta. A baixa conjugação é também uma razão pela qual a **morfina** (eliminada principalmente como um glicuronídeo, Cap. 41) não é usada como analgésico nas dores do parto, uma vez que o fármaco transferido pela placenta tem meia-vida longa no recém-nascido e pode causar depressão respiratória prolongada.

A atividade das enzimas microssômicas hepáticas declina lentamente (e de maneira muito variável) com a idade e há elevação do volume de distribuição dos fármacos lipossolúveis, porque a proporção de gordura corporal aumenta com o avanço dos anos. O aumento da meia-vida do fármaco ansiolítico **diazepam** com o passar da idade (Fig. 56.2) é uma consequência disso. Alguns outros benzodiazepínicos e seus metabólitos ativos mostram aumentos maiores na meia-vida relacionados com a idade. Devido ao fato de a meia-vida determinar o tempo de acúmulo do fármaco durante a repetição da dose (Cap. 10), efeitos insidiosos, que se desenvolvem após dias ou semanas, podem ocorrer em idosos e ser atribuídos equivocadamente aos problemas de memória relacionados com a idade, em vez do acúmulo do fármaco. Os efeitos da idade são menos marcantes para muitos outros fármacos, porém, ainda que a meia-vida média possa não mudar muito, é comum existir considerável elevação na variabilidade da meia-vida entre indivíduos com o passar dos anos. Isto é importante, porque na população de idosos haverá alguns indivíduos com taxas excessivamente reduzidas de metabolismo dos fármacos, enquanto tais extremos não ocorrem com tanta frequência na população de adultos jovens. Por esse motivo, as autoridades que regulamentam os fármacos em geral exigem estudos em pacientes idosos como parte da avaliação dos mesmos.

VARIAÇÕES RELACIONADAS COM A IDADE NA SENSIBILIDADE AOS FÁRMACOS

A mesma concentração plasmática de um fármaco pode causar diferentes efeitos em pessoas jovens e idosas. Os benzodiazepínicos (Cap. 43) exemplificam isto, causando mais confusão e menos sedação nos idosos do que em pessoas jovens; de modo similar, medicamentos hipotensores (Cap. 22) causam hipotensão postural com mais frequência em idosos do que em pacientes adultos jovens.

EFEITOS DA GRAVIDEZ

A gravidez causa mudanças fisiológicas que podem influenciar a distribuição do fármaco (Cap. 8) na mãe e no feto. A concentração plasmática materna de albumina é reduzida, influenciando a ligação do fármaco à proteína. O débito cardíaco é aumentado, levando à elevação do fluxo sanguíneo renal e da TFG, e à eliminação dos fármacos. As moléculas lipofílicas atravessam com facilidade a barreira placentária, enquanto a transferência de fármacos hidrofóbicos é lenta, limitando a exposição do feto ao fármaco depois de uma dose materna única. A barreira placentária exclui alguns fármacos (p. ex., heparinas de baixo peso molecular; Cap. 24) de maneira tão efetiva que eles podem ser administrados cronicamente à mãe sem causar efeitos no feto. Contudo, os fármacos transferidos ao feto são eliminados mais lentamente do que da mãe. A atividade da maioria das enzimas metabolizadoras dos fármacos no fígado fetal é muito menor do que no adulto. Além disso, os rins do feto não são uma via de eliminação eficiente porque o fármaco eliminado vai para o líquido amniótico, o qual é engolido pelo feto. Para um relato mais completo, veja Striker & Frederiksen (Cap. 22) em Atkinson *et al.*, 2006.

EFEITOS DAS DOENÇAS

Fármacos terapêuticos são prescritos para pacientes; assim, os efeitos da doença na responsividade aos fármacos são muito importantes na farmacologia clínica. Considerações detalhadas estão além do escopo deste livro, e leitores interessados devem então consultar um texto clínico, tais como os capítulos sobre doença renal e hepática em Atkinson *et al.*, 2006. As doenças podem causar variações farmacocinéticas ou farmacodinâmicas. Alterações comuns, tais como deficiência renal ou hepática, predisõem à toxicidade por causarem inesperadamente efeitos intensos ou prolongados dos fármacos como resultado do aumento da concentração do fármaco após uma dose padrão. A absorção do fármaco torna-se demorada em condições que causem estase gástrica (p. ex., *enxaqueca*, *neuropatia diabética*) e pode ser incompleta em pacientes com má absorção em virtude de doença ileal ou pancreática ou de edema da mucosa ileal causado por insuficiência cardíaca ou síndrome nefrótica. A *síndrome nefrótica* (caracterizada por forte proteinúria, edema e uma concentração reduzida de albumina no plasma) altera a absorção do fármaco devido ao edema da mucosa intestinal; modifica a distribuição do fármaco por meio de mudanças nas ligações à albumina plasmática; e causa insensibilidade aos diuréticos, como a **furose-mida**, que agem no mecanismo de transporte iônico na superfície da mucosa luminal do epitélio tubular (Cap. 28), através da ligação à albumina no fluido tubular. O *hipotireoidismo* está associado ao aumento da sensibilidade a muitos dos fármacos amplamente utilizados (p. ex., **petidina**), por motivos que são pouco compreendidos. A *hipotermia* (à qual pessoas idosas são particularmente predispostas) reduz, de forma marcante, a depuração de muitos fármacos.

Outras doenças que afetam receptores e mecanismos de transdução de sinal (Cap. 3), embora raras, são importantes porque ilustram mecanismos que podem comprovadamente ter aplicação mais ampla. São exemplos:

- doenças que influenciam os receptores:
 - *miastenia gravis*, uma doença autoimune caracterizada pelos anticorpos contra os receptores nicotínicos da acetilcolina (Cap. 13) e aumento da sensibilidade a agentes bloqueadores neuromusculares (p. ex., **vecurônio**) e a outros fármacos que possam influenciar a transmissão neuromuscular (p. ex., *antibióticos aminoglicosídeos*, Cap. 50).
 - *diabetes insipidus nefrogênico associado ao cromossomo X*, doença caracterizada por receptores anômalos do hormônio antidiurético (HAD, vasopressina) (Cap. 28)

Fatores genéticos (Cap. 11)



- A variação genética é uma importante fonte de variabilidade farmacocinética.
- Há muitos exemplos claros em que a variação genética influencia a resposta aos fármacos, incluindo:
 - acetiladores rápidos/lentos (**hidralazina**, **procainamida**, **isoniazida**)
 - variantes das colinesterases plasmáticas (**suxametônio**)
 - polimorfismo da hidroxilase (**debrisoquina**).
- No futuro, traçando-se o perfil do DNA do indivíduo (p. ex., para combinações de polimorfismos de um único nucleotídeo), será possível antecipar a responsividade ao fármaco.

Variação decorrente de doenças



Alteração farmacocinética no(a):

- Absorção:
 - estase gástrica (p. ex., enxaqueca)
 - má absorção (p. ex., esteatorreia na insuficiência pancreática)
 - edema da mucosa ileal (p. ex., insuficiência cardíaca, síndrome nefrótica).
- Distribuição:
 - ligação alterada da proteína plasmática (p. ex., da **fenitoína** na insuficiência renal crônica)
 - barreira hematoencefálica prejudicada (p. ex., **penicilina** na meningite).
- Metabolismo:
 - doença hepática crônica
 - hipotermia.
- Eliminação:
 - insuficiência renal aguda e/ou crônica.

Alterações farmacodinâmicas em:

- Receptores (p. ex., miastenia gravis, hipercolesterolemia familiar).
- Transdução de sinal (p. ex., pseudo-hipoparatiroidismo, puberdade precoce familiar).
- Mecanismos desconhecidos (p. ex., sensibilidade aumentada à **petidina** no hipotireoidismo).

e insensibilidade ao HAD.

- **hipercolesterolemia familiar**, doença hereditária com alteração nos receptores de lipoproteínas de baixa densidade (Cap. 23); a forma (muito rara) homozigótica é relativamente resistente ao tratamento com estatinas (que funcionam principalmente através do aumento da expressão desses receptores), embora a forma heterozigótica, que é muito mais comum, responda bem ao tratamento com estatinas.
- doenças que influenciam os mecanismos de transdução de sinal:
 - **pseudo-hipoparatiroidismo**, que se origina no acoplamento prejudicado de receptores com a adenilil ciclase.
 - **puberdade precoce familiar** e **hipertireoidismo** ocasionado

Reações idiossincrásicas



- Reações nocivas e, às vezes, fatais que ocorrem em poucos indivíduos.
- As reações podem ocorrer com pequenas doses.
- Fatores genéticos podem ser responsáveis (p. ex., sensibilidade à **primaquina**, hipertermia maligna), embora a causa seja pouco compreendida (p. ex., a depressão da medula óssea pelo **cloranfenicol**).
- Fatores imunológicos também são importantes (Cap. 57).

por adenomas funcionais da tireoide, que são causados por mutações nos receptores de proteínas G acoplados que resultam nos receptores que se mantêm “ligados”, mesmo na ausência dos hormônios que são seus agonistas naturais.

REAÇÕES IDIOSSINCRÁSICAS

Reação idiossincrásica é um efeito qualitativamente diferente e, em geral, nocivo do fármaco que ocorre em uma pequena proporção de indivíduos. Por exemplo: o **cloranfenicol** causa anemia aplásica em aproximadamente um paciente em 50.000 (Cap. 50). Em muitos casos, anomalias genéticas são as responsáveis. A deficiência de G6PD e as porfirias hepáticas são exemplos elucidativos disso (Cap. 11). A hipertermia maligna é uma reação metabólica a fármacos, incluindo o **suxametônio** e vários *anestésicos inalatórios*, e *fármacos antipsicóticos*. A suscetibilidade a esses fármacos em indivíduos afetados é causada pela anormalidade herdada no canal de liberação de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático no músculo estriado, conhecido como o *receptor da rianodina* (Cap. 4).

Os mecanismos imunológicos evidenciam muitas reações idiossincrásicas. A propensão a elas é determinada geneticamente (Cap. 11). A questão é discutida com mais detalhes no Capítulo 57.

INTERAÇÕES ENTRE FÁRMACOS

Muitos pacientes, sobretudo os idosos, fazem tratamento contínuo com um ou mais fármacos para doenças crônicas, como hipertensão, insuficiência cardíaca, osteoartrite e assim por diante. Ocorrências agudas (p. ex., infecções, infarto do miocárdio) são tratadas com fármacos adicionais. O potencial para interações entre fármacos é, portanto, substancial, e as interações são responsáveis por 5%-20% das reações adversas aos fármacos. Essas podem ser graves (estima-se que aproximadamente 30% das reações adversas fatais a fármacos são consequências de interações entre estes) e podem ser atribuídas erroneamente à história natural da doença (p. ex., a rejeição de rim transplantado pode ser atribuída à história da doença, quando, na verdade, a rejeição foi causada devido à perda da eficácia da medicação imunossupressora como resultado de interação entre fármacos; veja adiante). Os fármacos podem interagir também com entidades químicas em outros constituintes da dieta (p. ex., suco de *grapefruit* (*grape*), que inibe a expressão do CYP3A4 no intestino) e fitoterápicos (tais como a erva de São João; Cap. 46). A administração de

um fármaco (A) pode alterar a ação de outro (B) por um dos dois mecanismos gerais:¹

1. Modificação do efeito farmacológico de B sem alterar sua concentração no líquido intersticial (interação farmacodinâmica).
2. Alteração da concentração de B que alcança seu local de ação (interação farmacocinética).

Para que tais interações sejam relevantes do ponto de vista clínico, é necessário que a faixa terapêutica do fármaco B seja estreita (*i. e.*, que uma pequena redução no efeito leve à perda de eficácia e/ou um pequeno aumento no efeito cause a toxicidade). Para que as interações farmacocinéticas sejam importantes sob o aspecto clínico, é também necessário que a curva concentração-resposta do fármaco B tenha acentuada inclinação (de forma que uma pequena mudança na concentração plasmática leve à substancial alteração no efeito). Para muitos fármacos, essas condições não estão presentes: mesmo mudanças muito grandes na concentração plasmática de fármacos relativamente não tóxicos, como a **penicilina**, mostram pouca probabilidade para dar início a problemas clínicos, porque, em geral, há margem de segurança confortável entre as concentrações plasmáticas consequentes de doses usuais e aquelas que resultam tanto em perda de eficiência quanto em toxicidade. Muitos fármacos apresentam relações concentração-resposta muito sensíveis e margem terapêutica estreita e, por isso, as interações entre fármacos podem causar problemas maiores, como, por exemplo, com fármacos *antitrombóticos*, *antiarrítmicos*, *antivirais* e *antiepiléticos*; **lítio**; e muitos *antineoplásicos* e fármacos *imunossupressores*.

INTERAÇÃO FARMACODINÂMICA

A interação farmacodinâmica pode ocorrer de muitas maneiras diferentes (incluindo aquela discutida em *Antagonismo dos fármacos* no Cap. 2). Há muitos mecanismos e é provável que alguns exemplos de importância prática sejam mais úteis do que tentar classificá-los.

- Antagonistas de receptores β -adrenérgicos diminuem a efetividade dos agonistas de receptores β -adrenérgicos, como o **salbutamol** (Cap. 14).
- Muitos diuréticos diminuem a concentração plasmática de K^+ (Cap. 28) e, assim, predispõem à toxicidade da **digoxina** e à toxicidade com os fármacos *antiarrítmicos do tipo III* (Cap. 21).
- A **sildenafil** inibe a isoforma da fosfodiesterase (tipo V) que inativa o GMPc (Caps. 20 e 34); consequentemente, ela potencializa os nitratos orgânicos, que ativam a guanilil ciclase, e pode causar hipotensão grave em pacientes que usam esses fármacos.
- Os *inibidores da monoamino-oxidase* aumentam a quantidade de norepinefrina armazenada nos terminais nervosos noradrenérgicos e interagem perigosamente com alguns fármacos, tais como a **efedrina** ou a **tiramina**, que liberam a norepinefrina armazenada. Isto pode ocorrer também com alimentos ricos em tiramina — sobretudo queijos fermentados como o *Camembert* (Cap. 46).
- A **varfarina** compete com a vitamina K, impedindo a síntese hepática de vários fatores de coagulação (Cap. 24). Se a produção de vitamina K no intestino é inibida

(p. ex., pelos antibióticos), a ação anticoagulante da varfarina é aumentada.

- O risco de sangramento, sobretudo do estômago, causado pela varfarina é aumentado pelos fármacos que causam hemorragia por mecanismos diferentes (p. ex., a **aspirina**, que inibe a biossíntese do tromboxano A_2 das plaquetas, o que pode prejudicar o estômago; Cap. 26).
- As *sulfonamidas* impedem a síntese de ácido fólico pelas bactérias e outros microrganismos; a **trimetoprima** inibe sua redução a tetra-hidrofolato. Administrados juntos, os fármacos têm ação sinérgica importante no tratamento da infecção por *Pneumocystis* (Cap. 53).
- *Fármacos anti-inflamatórios não esteroidais* (AINEs; Cap. 26), como o **ibuprofeno** ou a **indometacina**, inibem a biossíntese de prostaglandinas, incluindo as prostaglandinas vasodilatadoras/natriuréticas renais (prostaglandina E_2 , prostaglandina I_2). Se administrados a pacientes recebendo tratamento para hipertensão, eles causam aumento da pressão sanguínea. Se forem administrados a pacientes tratados com diuréticos para insuficiência cardíaca crônica, podem causar retenção de água e eletrólitos e, em consequência, descompensação cardíaca.²
- Antagonistas do receptor H_1 de histamina, como a **prometazina**, costumam causar sonolência como efeito adverso. Isto é ainda pior se tais fármacos são ingeridos com álcool, o que pode levar a acidentes no trabalho ou no trânsito.

INTERAÇÃO FARMACOCINÉTICA

Todos os quatro maiores processos que delimitam a farmacocinética — absorção, distribuição, metabolismo e eliminação — podem ser afetados pelos fármacos. Alguns dos mecanismos mais importantes são citados aqui, com exemplos.

ABSORÇÃO

A absorção gastrointestinal é diminuída pelos medicamentos que inibem o esvaziamento gástrico, como a **atropina** ou *narcóticos*, ou acelerada pelos medicamentos que aceleram o esvaziamento gástrico (p. ex., a **metoclopramida**; Cap. 29). Por outro lado, o fármaco A pode interagir com o fármaco B no intestino de maneira a inibir a absorção de B (cf. interações farmacêuticas; veja nota de rodapé 1). Por exemplo, o Ca^{2+} (e também o ferro) forma um complexo insolúvel com a **tetraciclina** que retarda sua absorção; a **colestiramina**, uma resina de ácido biliar, liga-se a muitos fármacos (p. ex., **varfarina**, **digoxina**), impedindo sua absorção se administrados de modo simultâneo. Outro exemplo é a adição de epinefrina às injeções de anestésico local; a vasoconstrição resultante retarda a absorção do anestésico, prolongando, assim, seu efeito local (Cap. 42).

DISTRIBUIÇÃO DO FÁRMACO

Um fármaco pode alterar a distribuição de outro, competindo por um local comum de ligação na albumina plasmática ou proteína do tecido, mas tal interação poucas vezes é clinicamente importante, a menos que acompanhada por um efeito distinto na eliminação do fármaco (veja adiante). O deslocamento de um fármaco dos locais de ligação no plasma ou nos tecidos aumenta por algum tempo a concentração do fármaco livre (não ligado), mas isto é seguido por seu aumento na eliminação, e, então, novo estado de equilíbrio é estabelecido, no qual a concentração plasmática total do fármaco é reduzida, mas a concentração livre é similar àquela anterior à

¹Uma terceira categoria de interações farmacêuticas precisa ser mencionada, na qual os fármacos interagem *in vitro* de modo que um ou ambos sejam inativados. Não estão envolvidos princípios farmacológicos, apenas princípios químicos. Um exemplo é a formação de um complexo entre o **tiopental** e o **suxametônio**, que não podem ser misturados na mesma seringa. A **heparina** é altamente carregada (eletricamente) e interage, dessa forma, com muitos fármacos básicos; ela é algumas vezes utilizada para conservar vias intravenosas ou cânulas abertas e pode inativar os fármacos básicos se eles forem injetados sem antes lavar a via com solução salina.

²A interação com diuréticos pode envolver interação farmacocinética além do efeito farmacodinâmico descrito aqui, porque os AINEs podem competir com ácidos fracos, incluindo diuréticos, pela secreção tubular renal; veja adiante.

introdução do segundo fármaco “deslocador”. Há muitas consequências de potencial importância clínica, como se segue:

- Toxicidade devido ao aumento temporário na concentração do fármaco livre antes de ser alcançado o novo estado de equilíbrio.
- Se a dose foi ajustada de acordo com os valores da concentração plasmática total, deverá ser levado em conta que a faixa de concentração terapêutica desejada será alterada pela coadministração de um fármaco deslocador.
- Quando o fármaco deslocador reduz adicionalmente a eliminação do primeiro, de tal modo que a concentração livre seja aumentada não somente de maneira aguda, mas também de forma crônica ao novo estado de equilíbrio, pode seguir-se toxicidade grave.

Embora muitos fármacos tenham apreciável afinidade pela albumina plasmática (Cap. 8) e, portanto, possam ter potencial de interagir neste sentido, há poucos exemplos de interações importantes do ponto de vista clínico deste tipo. Fármacos ligados à proteína que são administrados em dose suficientemente elevada para agir como agente do deslocamento incluem várias *sulfonamidas* e **hidrato de cloral**; o ácido tricloroacético, um metabólito do hidrato de cloral, liga-se fortemente à albumina plasmática. O deslocamento da bilirrubina da albumina por tais fármacos em neonatos prematuros ictericos teria desastrosas consequências clínicas: o metabolismo da bilirrubina não está desenvolvido no fígado prematuro e a bilirrubina não ligada pode atravessar a barreira hematoencefálica imatura e ocasionar *kernicterus*. Isto causa alteração intolerável e permanente dos movimentos, conhecida como coreoatetose, caracterizada por movimentos de contorção e flexão involuntários na criança.

A dose de **fenitoína** é ajustada de acordo com a verificação de sua concentração no plasma, e tal medição não distingue rotineiramente a fenitoína ligada da livre (*i. e.*, ela reflete a concentração total do fármaco). A introdução de um fármaco que a desloca em paciente epilético cuja condição é estabilizada com a fenitoína (Cap. 44) reduz a concentração plasmática total deste fármaco devido ao aumento da eliminação do fármaco livre, mas não há perda de eficácia porque a concentração não ligada (ativa) de fenitoína no novo estado de equilíbrio permanece inalterada. Assim, se não for levado em consideração que a faixa terapêutica das concentrações plasmáticas foi reduzida, uma dose aumentada pode ser prescrita, resultando em toxicidade.

Há muitos exemplos em que fármacos que alteram as ligações com proteínas adicionalmente reduzem a eliminação do fármaco deslocado, causando interações importantes do ponto de vista clínico. A **fenilbutazona** desloca a **varfarina** dos sítios de ligação na albumina e, o mais importante, inibe de forma seletiva o metabolismo do isômero farmacologicamente ativo (S) (veja adiante), prolongando o tempo de protrombina e resultando em aumento do sangramento (Cap. 24). Os *salicilatos* deslocam o **metotrexato** de sua ligação com a albumina e reduzem sua secreção dentro do néfron pela competição com o ânion carreador secretor (OAT; Cap. 9). A **quinidina** e muitos outros fármacos antiarrítmicos, incluindo o **verapamil** e a **amiodarona** (Cap. 21), deslocam a **digoxina** do seu local de ligação no tecido, enquanto reduzem, ao mesmo tempo, sua eliminação renal; eles podem causar, conseqüentemente, disritmia grave por causa da toxicidade da digoxina.

METABOLIZAÇÃO DO FÁRMACO

Os fármacos podem inibir (Tabela 56.2) ou induzir (Tabela 56.3) as enzimas que os metabolizam.

Indução de enzimas

A indução de enzimas (p. ex., por anticonvulsivantes, etanol ou **rifampicina**; Cap. 9) é importante causa de interação entre fármacos. A demora na indução e a lenta recuperação após a retirada do agente indutor, juntamente com o potencial para

Tabela 56.2 Exemplos de fármacos que induzem as enzimas metabolizadoras de fármacos

Fármacos que induzem a ação das enzimas	Fármacos que apresentam seu metabolismo afetado
Fenobarbital	Varfarina
Rifampicina	Contraceptivos orais
Griseofulvina	Corticosteroides
Fenitoína	Ciclosporina
Etanol	Fármacos listados na coluna da esquerda também serão atingidos
Carbamazepina	

Tabela 56.3 Exemplos de fármacos que inibem enzimas metabolizadoras de fármacos

Fármacos que inibem a ação de enzimas	Fármacos que apresentam seu metabolismo afetado
Alopurinol	Mercaptopurina, azatioprina
Cloranfenicol	Fenitoína
Cimetidina	Amiodarona, fenitoína, petidina
Ciprofloxacino	Teofilina
Corticosteroides	Antidepressivos tricíclicos, ciclofosfamida
Dissulfiram	Varfarina
Eritromicina	Ciclosporina, teofilina
Inibidores da monoamino-oxidase	Petidina
Ritonavir	Saquinavir

indução seletiva de uma ou mais isoenzimas CYP, contribuem para a natureza insidiosa dos problemas clínicos que a indução possui. Os efeitos adversos clínicos devidos a tais interações são muito variáveis, incluindo rejeição do enxerto como resultado da perda da eficácia do tratamento imunossupressor, convulsões devido à perda da atividade anticonvulsivante, gravidez indesejada e trombose (devido à perda da eficácia da varfarina) ou sangramento (devido ao não reconhecimento da necessidade de redução da dose de varfarina quando a indução diminui). Mais de 200 substâncias causam a indução de enzimas e, assim, diminuem a atividade farmacológica de uma gama de outros fármacos. Alguns exemplos podem ser vistos na Tabela 56.2. Os agentes indutores costumam ser, eles mesmos, um substrato para as enzimas induzidas; por isso, o processo pode resultar no lento desenvolvimento da tolerância. Esse tipo de tolerância farmacocinética é, em geral, menos observado do que a tolerância farmacodinâmica, por exemplo, aos opioides (Cap. 41), mas é importante clinicamente ao se começar um tratamento com **carbamazepina** (Cap. 44). Este é iniciado com doses baixas para evitar toxicidade (porque as enzimas do fígado não estão inicialmente induzidas) e gradualmente as doses são aumentadas após um período de algumas semanas, durante o qual ela induz o seu próprio metabolismo.

A Figura 56.3 mostra como o antibiótico **rifampicina**, administrado por 3 dias, reduz a eficácia da **varfarina** como anticoagulante. Por outro lado, a indução da enzima pode aumentar a toxicidade de um segundo fármaco se os efeitos

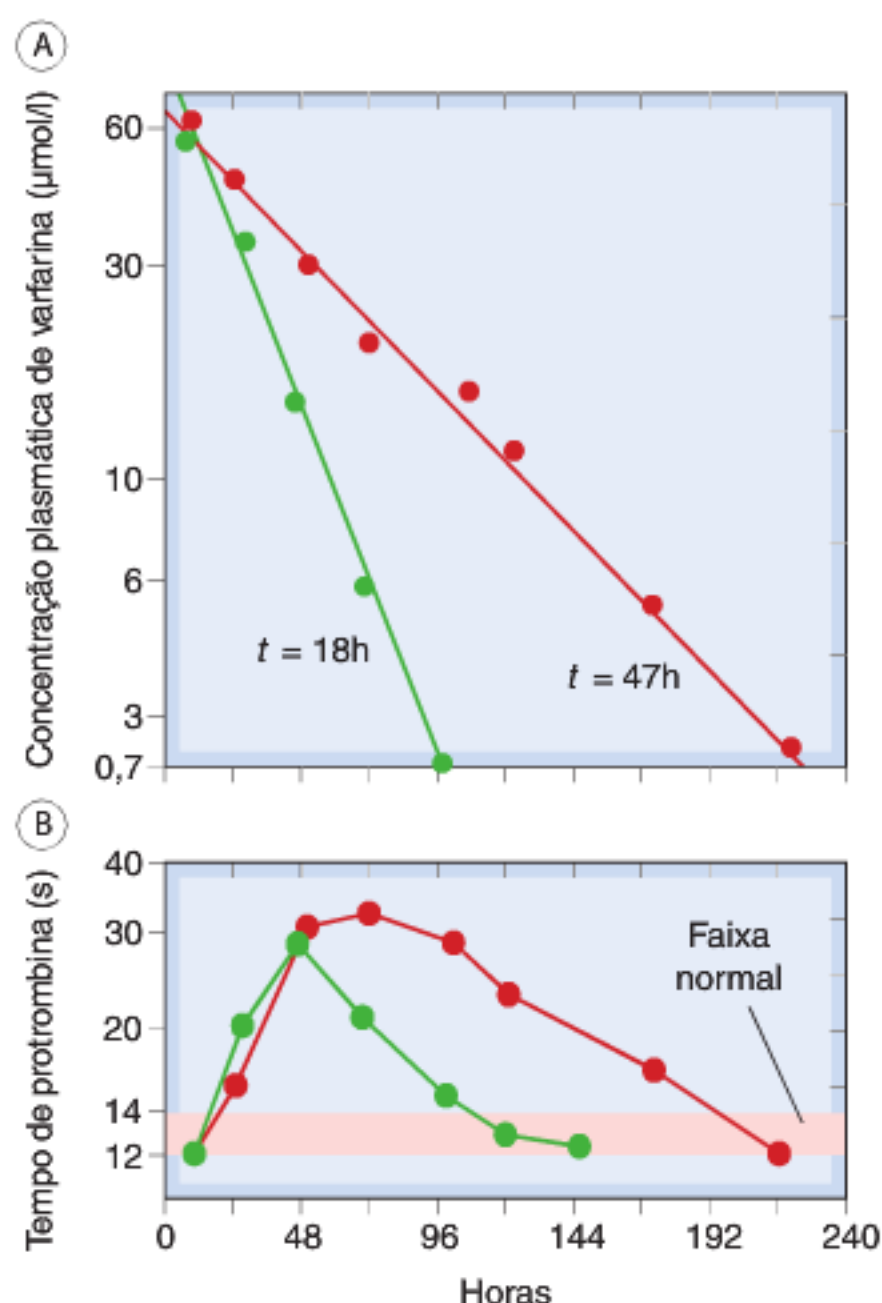


Fig. 56.3 Efeito da rifampicina sobre o metabolismo e sobre a ação anticoagulante da varfarina. [A]

Concentração plasmática de varfarina (escala logarítmica) em função do tempo, seguindo dose oral única de 5 µmol/kg de peso corporal. Após o paciente usar rifampicina (600 mg diariamente por alguns dias), a meia-vida plasmática da varfarina caiu de 47 horas (curva vermelha) para 18 horas (curva verde). [B] O efeito de única dose de varfarina sobre o tempo de protrombina sob condições normais (curva vermelha) e após a administração de rifampicina (curva verde). (Redesenhado a partir O'Reilly 1974 Ann Intern Med 81: 337.)

tóxicos são mediados por um metabólito ativo. A toxicidade do **paracetamol** (**acetaminofeno**) é um exemplo (Fig. 57.1): ela é causada pela *N*-acetil-*p*-benzoquinona imina, que é formada pelo citocromo P450. Consequentemente, o risco de lesão hepática grave após superdosagem de paracetamol é aumentado em pacientes cujo sistema do citocromo P450 foi induzido, por exemplo, pelo uso crônico de álcool. É provável que parte da variabilidade no índice de metabolismo dos fármacos entre indivíduos resulte da exposição variada a contaminantes ambientais, alguns deles fortes indutores de enzimas.

A indução de enzimas é explorada do ponto de vista terapêutico na administração de **fenobarbital** a bebês prematuros para induzir a glicuroniltransferase, aumentando, assim, a conjugação da bilirrubina e reduzindo o risco de *kernicterus* (veja anteriormente).

Inibição enzimática

A inibição de enzimas, sobretudo as do sistema do P450, diminui o metabolismo e, em consequência, aumenta a ação de outros fármacos inativados pela enzima. Tais efeitos podem ser importantes clinicamente e merecem maiores considerações no tratamento de pacientes infectados por HIV com terapias tripla e quádrupla, porque alguns inibidores de proteases são potentes inibidores das enzimas do sistema P450 (Cap. 51). Outros exemplos de fármacos inibidores de enzimas podem ser vistos na Tabela 56.3. Para tornar as coisas ainda

Tabela 56.4 Inibição estereosseletiva e não estereosseletiva do metabolismo da varfarina

Inibição do metabolismo	Fármaco(s)
Estereosseletividade para o isômero (S)	Fenilbutazona Metronidazol Sulfimpirazona Trimetoprima-sulfametoxazol Dissulfiram
Estereosseletividade para o isômero (R)	Cimetidina ^a Omeprazol ^a
Efeito não estereosseletivo sobre ambos os isômeros	Amiodarona

^aEfeito menor somente sobre o tempo de protrombina.

De Hirsh 1991 N Engl J Med 324: 1865-1875.

mais difíceis, muitos inibidores do metabolismo dos fármacos influenciam o metabolismo de diferentes estereoisômeros seletivamente. Exemplos de fármacos que inibem desta forma o metabolismo dos isômeros ativo (S) e menos ativo (R) da varfarina são mostrados na Tabela 56.4.

Os efeitos terapêuticos de alguns fármacos são consequência direta da inibição de enzima (p. ex., o **alopurinol**, inibidor da xantina oxidase, usado para prevenir a gota; Cap. 26). A xantina oxidase metaboliza muitos fármacos citotóxicos e imunossupressores, incluindo a **mercaptopurina** (o metabólito ativo da **azatioprina**), ação que é assim potencializada e prolongada pelo alopurinol. O **dissulfiram**, um inibidor da aldeído desidrogenase usado para produzir a reação de intolerância ao etanol (Cap. 48), também inibe o metabolismo de outros fármacos, incluindo a **varfarina**, a qual ele potencializa. O **metronidazol**, um antimicrobiano empregado no tratamento de infecções bacterianas anaeróbicas e muitas doenças por protozoários (Caps. 50 e 53), inibe igualmente essa enzima; por isso, pacientes que o utilizam devem ser avisados para evitar o álcool.

Em outros exemplos, a inibição do metabolismo do fármaco é menos esperada porque a inibição da enzima não é o principal mecanismo de ação do agente agressor. Assim, os **esteroides** e a **cimetidina** acentuam a ação de uma gama de fármacos, incluindo alguns antidepressivos e medicamentos citotóxicos.

Quando um fármaco atua através de um metabólito ativo, a inibição de seu metabolismo pode resultar na *perda* de sua atividade. Um exemplo de preocupação é a interação entre os inibidores da bomba de prótons (como **omeprazol**, Cap. 29) e o fármaco anticoagulante **clopidogrel** (Cap. 24). Essa combinação tem sido amplamente coprescrita (pois o clopidogrel geralmente é utilizado com outros fármacos antitrombóticos, de maneira que existe grande risco de sangramento estomacal — reduzido pelo omeprazol). O clopidogrel atua através de um metabólito ativo formado por CYP2C19 (indivíduos que carregam uma variante genética em que a CYP2C19 é menos ativa, apresentam risco maior de trombose durante o tratamento com o clopidogrel). O omeprazol inibe a CYP2C19, e também reduz a ação anticoagulante do clopidogrel. A importância clínica deste fato ainda não está clara, porém o Food and Drug Administration emitiu aviso alertando para o uso concomitante desses fármacos (<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm190848.htm>). Acredita-se que outros inibidores enzimáticos possam efeito deletério semelhante.

Assim como na indução, as interações causadas pela inibição enzimática são difíceis de serem previstas de início. Se

Tabela 56.5 Exemplos de fármacos que inibem a secreção tubular renal

Fármaco(s) que causa(m) inibição	Fármaco(s) afetado(s)
Probenecida	Penicilina Azidotimidina Indometacina
Sulfimpirazona	
Fenilbutazona	
Sulfonamidas	
Aspirina	
Diuréticos tiazídicos	
Indometacina	
Verapamil	Digoxina
Amiodarona	
Quinidina	
Indometacina	Furosemida (<i>frusemida</i>)
Aspirina	Metotrexato
Fármacos anti-inflamatórios não esteroidais	

Nota da Revisão: O nome do fármaco aspirina tornou-se de uso farmacológico livre após os 100 anos de sua síntese (ácido acetilsalicílico).

houver dúvida sobre a possibilidade de interação, o melhor é fazer uma pesquisa específica sobre essa possibilidade (p. ex., no *British National Formulary*, que possui um inestimável apêndice sobre interações entre fármacos, indicando quais são de importância clínica conhecida).

Efeitos hemodinâmicos

Variações no fluxo sanguíneo hepático influenciam a taxa de inativação dos fármacos sujeitos ao extenso metabolismo hepático pré-sistêmico (p. ex., a **lidocaína** e o **propranolol**). O débito cardíaco reduzido diminui o fluxo sanguíneo hepático; logo, fármacos que reduzem o débito cardíaco, como o propranolol, reduzem a taxa de metabolismo da lidocaína por meio desse mecanismo. A depuração da lidocaína pelo fígado aproxima-se de 100% e a medição da eliminação da lidocaína vem sendo utilizada para estimar o fluxo hepático da mesma maneira que a eliminação do ácido *p*-amino-hipúrico (PAH) vem sendo utilizada para estimar o fluxo sanguíneo renal (Cap. 9).

ELIMINAÇÃO DO FÁRMACO

Os principais mecanismos pelos quais um fármaco pode afetar a taxa de eliminação renal de outro são por:

Interações entre fármacos



- Elas são muitas e variadas: se estiver em dúvida, pesquise mais.
- As interações podem ser farmacodinâmicas ou farmacocinéticas.
- As interações farmacodinâmicas são, com frequência, previsíveis a partir das ações dos fármacos que interagem.
- As interações farmacocinéticas podem envolver efeitos sobre:
 - absorção
 - distribuição (p. ex., competição pela ligação à proteína)
 - metabolismo hepático (indução ou inibição)
 - eliminação renal.

- alteração da ligação com a proteína e, em consequência, da filtração
- inibição da secreção tubular
- alteração do fluxo da urina e/ou do pH urinário.

Inibição da secreção tubular

A **probenecida** (Cap. 28) foi desenvolvida para inibir a secreção da **penicilina** e, assim, prolongar sua ação. Ela também inibe a eliminação de outros fármacos, incluindo a **zidovudina** (Cap. 51). Outros fármacos têm efeito incidental similar ao da probenecida e podem aumentar os efeitos de substâncias que contam com a secreção tubular para sua eliminação. A Tabela 56.5 oferece alguns exemplos. Como os diuréticos agem a partir do interior do lúmen tubular, os fármacos que inibem sua secreção para o líquido tubular, como os AINEs, reduzem seu efeito.

Alteração do pH e do fluxo urinário

Os diuréticos tendem a aumentar a eliminação urinária de outros fármacos e de seus metabólitos, mas isto raramente é clinicamente importante. Por outro lado, os diuréticos tiazídicos e de alça aumentam indiretamente a reabsorção tubular proximal do **lítio** (que é trabalhado de maneira similar ao Na^+) e isto pode causar a toxicidade do lítio em pacientes tratados com carbonato de lítio para alterações do humor (Cap. 46). O efeito do pH urinário sobre a eliminação de ácidos e bases fracos é colocado em uso no tratamento da intoxicação por **salicilato** (Cap. 8), mas não é a causa de interações acidentais.

REFERÊNCIAS E LEITURA ADICIONAL

Leitura adicional

- Barry, M., Mulcahy, F., Merry, C. et al., 1999. Pharmacokinetics and potential interactions amongst antiretroviral agents used to treat patients with HIV infection. *Clin. Pharmacokinet.* 36, 289–304. (*Combinações de vários fármacos transformaram o prognóstico de pacientes com infecção pelo HIV; as interações entre os fármacos são um dos principais problemas associados a esse tipo de tratamento*)
- Carmichael, D.J.S., 2005. Handling of drugs in kidney disease. In: Davison, A.M., Cameron, J.S., Grunfeld, J.P., et al. (Eds.), *Oxford textbook of clinical nephrology*, third ed. Oxford University Press, Oxford, pp. 2599–2618. (*Os princípios que regem o ajuste das doses dos pacientes com insuficiência renal e sua prática*)
- Cooper, R.S., Kaufman, J.S., Ward, R., 2003. Race and genomics. *N. Engl. J. Med.* 348, 1166–1170. (*Análise acadêmica e apropriadamente cética*)
- Fugh-Berman, A., Ernst, E., 2001. Herb–drug interactions: review and

assessment of report reliability. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 52, 587–595. (*A varfarina é o fármaco que mais interage, e a erva de São João é a erva que mais interage; são necessários mais dados! Ver também Fugh-Berman, A., 2000. Lancet 355, 134–138*)

Hanratty, C.G., McGlinchey, P., Johnston, G.D., Passmore, A.P., 2000. Differential pharmacokinetics of digoxin in elderly patients. *Drugs Aging* 17, 353–362. (*Revê a farmacocinética da digoxina em relação à idade, a uma doença concomitante e aos fármacos que interagem com ela*)

Lin, J.H., Liu, A.Y.H., 2001. Interindividual variability in inhibition and induction of cytochrome P450 enzymes. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 41, 535–567. (*Examina as fontes da variabilidade interindividual na inibição e na indução das enzimas do sistema P450*)

Rowland, M., Tozer, T.N., 2010. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. Concepts and applications. Wolters Kluwer/ Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore. (*Simulações on-line por H. Derendorf e G. Hochhaus*)

Sproule, B.A., Hardy, B.G., Shulman, K.I., 2000. Differential pharmacokinetics in elderly patients. *Drugs Aging* 16, 165–177. (*Revê as alterações associadas à idade da farmacodinâmica e da farmacocinética e as interações entre os fármacos, todas clinicamente importantes*)

Westphal, J.F., 2000. Macrolide-induced clinically relevant drug interactions with cytochrome P450A (CYP) 3A4: an update focused on clarithromycin, azithromycin and dirithromycin. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 50, 285–295. (*Revisão: a teofilina, a ciclosporina, a varfarina, o envolvimento das glicoproteínas P, bem como o metabolismo*)

Xie, H.-G., Kim, R.B., Wood, A.J.J., Stein, C.M., 2001. Molecular basis of ethnic differences in drug disposition and response. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 41, 815–850. (*Os recentes avanços na compreensão das variações genéticas que podem estar por trás das diferenças étnicas nas enzimas que metabolizam os fármacos, nos transportadores, nos receptores e nos sistemas de segundo mensageiro*)

Zevin, S., Benowitz, N.L., 1999. Drug interactions with tobacco smoking—an update. *Clin. Pharmacokinet.* 36, 425–438. (*Os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos da fumaça do tabaco induzem várias enzimas do sistema P450. “O fumo de cigarros deve ser estudado de modo específico em ensaios clínicos de novos fármacos”*)

Referências

Atkinson, A.J. Jr, Abernethie, D.R., Daniels, C.E., et al., 2006. Principles of clinical pharmacology, second ed. Academic Press, San Diego. (*Inclui relatos detalhados dos aspectos clínicos, inclusive os efeitos da doença renal e hepática na farmacocinética, os efeitos da idade e na terapia com fármacos em mulheres grávidas e lactantes*)

Wadman, M., 2005. Drug targeting: is race enough? *Nature* 435, 1008–1009. (*Não!*)

Wood, A.J.J., 2001. Racial differences in response to drugs—pointers to genetic differences. *N. Engl. J. Med.* 344, 1393–1396.

Efeitos nocivos dos fármacos

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Neste capítulo, comentaremos os efeitos nocivos causados por fármacos, tanto dentro do contexto do uso terapêutico — denominados **reações adversas aos fármacos**, quanto em relação à superdosagem. A classificação das reações adversas é considerada, seguida pelos aspectos tóxicos do fármaco: testes de toxicidade no desenvolvimento dos fármacos, mecanismos gerais de lesão e morte celular induzidos por toxinas, mutagênese e carcinogênese, teratogênese e reações alérgicas.

INTRODUÇÃO

É de Paracelsus, alquimista do século XVI, o crédito pelo aforismo de que todos os fármacos são venenosos: "... a dosagem faz com que seja veneno ou remédio." Atualmente, os efeitos tóxicos dos fármacos continuam a ser clinicamente relevantes no contexto da superdosagem deliberada (o auto-envenenamento conta por aproximadamente 10% dos casos de atendimento de emergência no Reino Unido; em contraste, o envenenamento homicida, obviamente importante, é extremamente raro). Alguns indivíduos suscetíveis podem experimentar toxicidade associada à dosagem, mesmo na dosagem terapêutica; algumas dessas suscetibilidades são determinadas pela genética, e na clínica já estão sendo utilizados testes genômicos com o objetivo de evitar tais danos (Cap. 11).

Testes rigorosos em animais (ver adiante), incluindo testes de carcinogenicidade, teratogenicidade e de toxicidade órgão-específica, estão sendo realizados com os novos fármacos em potencial durante o seu desenvolvimento (Cap. 60), o que, em muitos casos, leva ao abandono do composto antes que este seja testado em humanos. Tais estudos de toxicidade em animais compõem um pacote de informações rotineiramente submetidas às agências de regulação de fármacos, quando se requisita sua aprovação para comercialização de um novo fármaco. Às vezes, esses estudos focalizam-se em um órgão em específico, cuja função pode ser monitorada prospectivamente durante os estudos em humanos. Contudo, muitas vezes ocorrem efeitos nocivos durante o uso terapêutico, em geral em decorrência de erros de prescrição, mas também podem ocorrer devido a efeitos tóxicos emergentes que não foram determinados em animais. Geralmente, esses danos são denominados "reações adversas ao fármaco" (RAFs) e são motivo de grande preocupação para as autoridades reguladoras, que são cobradas para estabelecer a segurança, bem como a eficácia, de um fármaco. Alguns eventos imprevisíveis são de maior preocupação. Algumas RAFs são consequência do principal efeito farmacológico do fármaco, porém outras (p. ex., reações imunológicas) não. A *segurança* (muito diferente de toxicidade) dos novos fármacos pode ser estabelecida apenas durante o desenvolvimento e uso terapêutico em humanos (Walker, 2004).

As RAFs clinicamente importantes são comuns, dispendiosas e evitáveis (Pirmohamed *et al.*, 2004).¹ Qualquer órgão

pode ser o alvo principal, e vários sistemas podem estar envolvidos simultaneamente. O tempo ajuda a reconhecer um evento clínico como RAF. Muitos pacientes são reconhecidos. Às vezes, o tempo de duração de um efeito adverso acompanha a administração e a descontinuação do fármaco, mas, em outros casos, esse efeito somente ocorre com o uso prolongado (*osteoporose* no decorrer de terapia com doses elevadas de glicocorticoides [Cap. 32], ou *discinesia tardia*, durante o uso contínuo de antipsicóticos [Cap. 45], por exemplo). Alguns efeitos adversos ocorrem ao término do tratamento, ou em alguns poucos dias (p. ex., taquicardia na interrupção brusca de um bloqueador de receptor β -adrenérgico) ou após certo período, e aparecem meses ou anos após o término do tratamento, como no caso de algumas malignidades secundárias, após quimioterapia bem-sucedida. Consequentemente, evitar, reconhecer e responder a tais eventos são os aspectos mais importantes e desafiadores na prática clínica.

TIPOS DE REAÇÕES ADVERSAS AOS FÁRMACOS

Os efeitos lesivos dos fármacos estão relacionados ou não com a principal ação farmacológica do fármaco. Aronson & Ferner (2003) sugeriram que as RAFs fossem descritas de acordo com a dose, tempo de duração e suscetibilidade (DoTS).

EFEITOS ADVERSOS RELACIONADOS COM A PRINCIPAL AÇÃO FARMACOLÓGICA DO MEDICAMENTO

Muitos efeitos adversos relacionados com a principal ação farmacológica do medicamento são previsíveis, pelo menos se essa ação é bem compreendida. Eles são, algumas vezes, conhecidos como reações adversas do tipo A ("aumentada") (Rawlins & Thomson, 1985) e relacionados com dose e suscetibilidade. Muitas dessas reações foram descritas em capítulos anteriores. Por exemplo: ocorre hipotensão postural com antagonistas do receptor α_1 -adrenérgico, sangramento com anti-coagulantes, sedação com ansiolíticos e assim por diante. Em muitas situações, esse tipo de efeito adverso é reversível, e pode-se, com frequência, lidar com o problema reduzindo-se sua dose. Às vezes, tais efeitos são graves (p. ex., sangramento intracerebral causado por anticoagulantes e coma hipoglicêmico provocado pela insulina) e, em alguns casos, não são facilmente reversíveis, como, por exemplo, a dependência causada por analgésicos opioides (Cap. 48).

Alguns outros efeitos adversos relacionados à principal ação de um medicamento resultam em eventos discretos, em vez de sintomas graves, e podem ser difíceis de detectar. Por exemplo, fármacos que bloqueiam a ciclo-oxigenase-2 (COX-2) (incluindo "coxibes", como **rofecoxibe**, **celecoxibe** e **valdecoxibe**, bem como alguns anti-inflamatórios não esteroidais, AINEs, convencionais) aumentam o risco de infarto do miocárdio de forma dose-dependente (Cap. 26). Esse potencial era previsível em função da farmacologia desses fármacos, em particular sua capacidade de inibir a biossíntese da prostaciclina, assim como aumentar a pressão arterial, e estudos preliminares colaboraram para a identificação de tais problemas.

¹6,5% das admissões hospitalares são decorrentes de RAFs, com custo anual de equivalente a R\$ 12,85 bilhões no Reino Unido. Entre eles, os fármacos anticoagulantes foram responsáveis por 50% das RAFs. A maioria dos eventos era evitável, e 2,3% dos pacientes faleceram.

Foi difícil provar esse efeito e somente quando estudos controlados com placebos foram realizados para outra indicação (na esperança de que inibidores da COX-2 possam prevenir câncer de intestino) é que se pôde confirmar, sem dúvidas, a ação pró-trombótica.

EFEITOS ADVERSOS NÃO RELACIONADOS COM A PRINCIPAL AÇÃO FARMACOLÓGICA DO MEDICAMENTO

Efeitos adversos não relacionados com a principal ação farmacológica podem ser previsíveis quando um fármaco é tomado em doses excessivas, como, por exemplo, a hepatotoxicidade pelo **paracetamol** (ver adiante), ou zumbido induzido por **aspirina**, ou, então, quando a suscetibilidade aumenta, como no caso de gravidez ou por alteração predisponente, tal como a deficiência da glicose-6-fosfato desidrogenase ou uma mutação no DNA mitocondrial (Cap. 11).

Reações idiossincráticas imprevisíveis geralmente têm início devido a um metabólito quimicamente reativo e não ao fármaco parental. Exemplos desse tipo de RAFs, que muitas vezes são de natureza imunológica, incluem necrose hepática e renal induzida pelo fármaco, supressão da medula óssea, carcinogênese e desenvolvimento fetal deficiente. Os efeitos adversos imprevisíveis, raros, porém graves, foram mencionados em capítulos anteriores, incluindo anemia falciforme associada ao **cloranfenicol** e anafilaxia com o uso de **penicilina**. As reações idiossincráticas são chamadas do tipo B (“bizarras”) na classificação de Rawlins & Thomson (1985). Em geral, são graves — caso contrário não seriam reconhecidas — e sua existência é importante para se estabelecer a segurança dos fármacos.

▼ Se a incidência de uma reação adversa é de um em 6.000 pacientes expostos, cerca de 18.000 pacientes teriam que ser expostos ao fármaco para que três eventos ocorressem, e em torno do dobro desse número para que três eventos fossem detectados e tivessem sua possível relação com o fármaco reconhecida e relatada, mesmo que não houvesse nenhum histórico de incidência para o evento em questão. Consequentemente, tais reações não podem ser excluídas por testes clínicos em fase inicial (o que poderia, usualmente, expor apenas alguns milhares de indivíduos ao fármaco), e a associação pode vir à tona somente após anos de uso, havendo, portanto, a necessidade de monitoramento contínuo pelas agências reguladoras após o licenciamento de fármacos para comercialização. Um exemplo é a associação entre hipertensão pulmonar e doença cardíaca valvar com a **fenfluramina**, um supressor de apetite utilizado por muitos anos, e com a **dexfenfluramina**, seu isômero farmacológico ativo. Tais experiências pedem enfoque conservador no que diz respeito à prescrição de novos fármacos, se existirem alternativas adequadas.² Isto contraria a cultura de comercialização de fármacos, sobretudo quando envolve a publicidade do produto diretamente ao consumidor.

TOXICIDADE DO FÁRMACO

TESTES DE TOXICIDADE

Testes de toxicidade em animais são realizados com novos fármacos, com a finalidade de identificar riscos em potencial

²A hesitação ao prescrever um novo fármaco licenciado pode atrasar o reconhecimento de RAF sem reduzir o número total de pacientes que sofreram o efeito nocivo, portanto o “médico cauteloso” é aquele que prefere deixar que outros corram esse risco. A concessão de licença para que uma companhia possa comercializar um novo fármaco não exige evidências de melhora em relação aos tratamentos existentes, então, do ponto de vista do paciente, o médico que não é o primeiro a adotar o fármaco, nem o último a reconhecer o avanço, deve ser o melhor neste mundo incerto.

antes da administração ao homem. Isto envolve a aplicação de grande espectro de testes em diferentes espécies, com a administração do fármaco por longos períodos de tempo, monitoramento regular de anomalias fisiológicas e bioquímicas e detalhado exame após a morte do animal ao final dos experimentos, para detectar qualquer anomalia em geral ou histológica. Recentemente, o uso de espécies não mamíferas, sobretudo o peixe transparente *zebra fish*, mostrou-se promissor como estágio intermediário entre estudos de toxicidade em células e tecidos *in vitro* e testes em mamíferos (ver Parnig, 2005, para revisão). Testes de toxicidade são realizados com doses bem acima dos limites de ação terapêuticos esperados e estabelecem quais tecidos ou órgãos são possíveis “alvos” de efeitos tóxicos do fármaco. Testes de recuperação são feitos para estimar se os efeitos tóxicos são reversíveis, e mudanças irreversíveis, como carcinogênese e neurodegeneração, recebem atenção particular. A premissa básica é que efeitos tóxicos causados por fármacos são semelhantes em humanos e em outros animais. Isto é inerentemente razoável, tendo em vista as semelhanças entre organismos mais elevados em níveis celulares e moleculares. Há, no entanto, grandes variações interespecies, sobretudo no metabolismo de enzimas; consequentemente, um metabólito tóxico formado em uma espécie pode não ser formado em outra, e, portanto, os testes de toxicidade em animais nem sempre são modelos confiáveis. O **pronetolol**, o primeiro antagonista de receptor β -adrenérgico sintetizado (por James Black) na ICI, não foi desenvolvido devido à carcinogênese em camundongos; posteriormente, soube-se que a carcinogênese ocorreu apenas na linhagem da ICI — mas, àquela altura, outros β -bloqueadores já estavam sendo desenvolvidos.

Efeitos tóxicos podem variar de insignificantes a tão graves que impedem o futuro desenvolvimento do composto. Níveis intermediários de toxicidade são mais aceitáveis em fármacos direcionados a doenças graves (p. ex., AIDS ou cânceres), e é quase sempre difícil tomar decisões quanto a continuar ou não seu desenvolvimento. Se o desenvolvimento prosseguir, o monitoramento de sua segurança deve ser concentrado no sistema “identificado” como possível alvo de toxicidade por testes em animais.³ A *segurança* de um fár-

Tipos de toxicidade de fármacos



- Os efeitos tóxicos dos fármacos podem ser:
 - relacionados com a principal ação farmacológica (p. ex., sangramento com anticoagulantes)
 - não relacionados com a principal ação farmacológica (p. ex., lesão hepática com **paracetamol**).
- Algumas reações adversas que ocorrem com doses terapêuticas comuns são imprevisíveis, graves e incomuns (p. ex., agranulocitose com **carbimazol**). É quase inevitável que tais reações idiossincráticas sejam detectadas somente após a ampla utilização de um novo fármaco.
- Efeitos adversos não relacionados com a principal ação de um fármaco são quase sempre causados por metabólitos reativos e/ou reações imunológicas.

³O valor do teste de toxicidade é ilustrado pela experiência com **triparanol**, um fármaco redutor do colesterol, comercializado nos Estados Unidos, em 1959. Três anos depois, uma equipe da Food and Drug Administration, atendendo a uma denúncia, fez visita-surpresa ao fabricante, que revelou a falsificação dos dados toxicológicos, que mostravam catarata em ratos e cães. O fármaco foi retirado do mercado, mas os pacientes que haviam consumido por 1 ano ou mais também desenvolveram catarata. Hoje, as agências reguladoras exigem que os testes de toxicidade sejam realizados sob um guia prático precisamente definido (Boas Práticas de Laboratório), que incorpora muitas salvaguardas para diminuir o risco de erro ou fraude.

maco (o oposto da toxicidade) só pode ser estabelecida durante o uso em humanos.

MECANISMOS GERAIS DE LESÃO E MORTE CELULAR INDUZIDAS POR TOXINAS

Concentrações tóxicas de fármacos ou de seus metabólitos podem causar necrose; no entanto, a morte celular programada (apoptose; Cap. 5) é cada vez mais reconhecida como sendo de grande importância, sobretudo na toxicidade crônica (ver, p. ex., Pirmohamed, 2003).

Metabólitos quimicamente reativos podem formar ligações covalentes com moléculas-alvo ou alterá-las por meio de interações não covalentes. O fígado é importantíssimo no metabolismo dos fármacos (Cap. 9) e os hepatócitos são expostos a concentrações elevadas de metabólitos nascentes. Os fármacos e seus metabólitos polares são concentrados no líquido tubular renal à medida que a água é reabsorvida, estando os túbulos renais, portanto, expostos a concentrações mais elevadas que os outros tecidos. Além disso, os mecanismos vasculares renais são críticos na manutenção da filtração glomerular e vulneráveis a fármacos que interfiram no controle da contratilidade arteriolar aferente e eferente. Vários medicamentos hepatotóxicos (p. ex., paracetamol) são também nefrotóxicos. Por consequência, lesões hepáticas ou renais são razões comuns para o abandono do desenvolvimento de fármacos durante os testes de toxicidade.

INTERAÇÕES NÃO COVALENTES

▼ Os metabólitos reativos podem estar envolvidos em muitas interações relacionadas, potencialmente citotóxicas e não covalentes, incluindo:

- peroxidação de lipídeos
- geração de espécies reativas de oxigênio tóxicas
- reações que causam depleção da glutatona (GSH)
- modificação de grupos sulfidril.

Peroxidação de lipídeos

▼ A peroxidação de lipídeos insaturados pode ser iniciada por metabólitos reativos, bem como por espécies reativas de oxigênio (ver adiante). Radicais peróxido de lipídeos (ROO^\bullet) podem produzir hidroperóxidos de lipídeos (ROOH) que, por sua vez, produzem mais radicais peróxido de lipídeos. Essa reação em cadeia — cascata peroxidativa — pode, por fim, afetar muitos dos lipídeos de membrana. Mecanismos de defesa, como, por exemplo, GSH peroxidase e vitamina E, protegem contra tais reações. A lesão celular é resultado de alterações na permeabilidade da membrana ou de reações de produtos da peroxidação de lipídeos com proteínas.

Espécies reativas de oxigênio

▼ A redução do oxigênio molecular ao ânion superóxido ($\text{O}_2^{\bullet-}$) pode ser seguida pela conversão enzimática a peróxido de hidrogênio (H_2O_2), radicais hidroperóxido (HOO^\bullet) e hidroxila (OH^\bullet), ou a oxigênio reativo isolado. Essas espécies reativas de oxigênio são citotóxicas, tanto diretamente, quanto pela peroxidação de lipídeos (ver anteriormente), e importantes na excitotoxicidade e na neurodegeneração (Cap. 39, Fig. 39.1).

Depleção da glutatona

▼ O ciclo redutivo do GSH protege a célula do estresse oxidativo. O GSH pode ser depletado pelo acúmulo de produtos oxidativos normais do metabolismo celular ou pela ação de produtos químicos tóxicos. Normalmente, ele é mantido em um par redutivo com seu dissulfeto, GSSG. Espécies oxidativas convertem GSH em GSSG e o GSH é regenerado pela GSSG redutase dependente de NADPH. Quando o GSH celular diminui para aproximada-

Mecanismos gerais de lesão e morte celular



- A lesão/morte celular induzida por fármacos é, em geral, causada por metabólitos reativos deles, envolvendo interações não covalentes e/ou covalentes com moléculas-alvo. A morte celular é quase sempre "autoinfligida", via ativação da apoptose.
- As interações não covalentes incluem:
 - peroxidação lipídica via reação em cadeia
 - geração de espécies reativas de oxigênio citotóxicas
 - depleção da glutatona reduzida
 - modificação de grupos sulfidril em enzimas-chave (p. ex., Ca^{2+} -ATPase) e proteínas estruturais.
- Interações covalentes, por exemplo, a formação de complexo entre um metabólito do paracetamol (NAPBQI: *N*-acetil-*p*-benzoquinona imina) e macromoléculas celulares (Fig. 57.1). A ligação covalente a uma proteína pode produzir um imunógeno; a ligação ao DNA pode causar carcinogênese e teratogênese.

mente 20%-30% do normal, a defesa celular contra compostos tóxicos é prejudicada, podendo resultar em morte celular.

Modificação de grupos sulfidril

▼ A modificação de grupos sulfidril pode ser produzida por espécies oxidativas que os alteram reversivelmente, bem como por interações covalentes. Grupamentos sulfidril livres desempenham papel decisivo na atividade catalítica de muitas enzimas. Alvos importantes para a modificação da sulfidril por metabólitos reativos incluem a proteína do citoesqueleto actina, a GSH redutase (ver anteriormente) e as ATPases transportadoras de Ca^{2+} na membrana plasmática e no retículo endoplasmático. Estas mantêm a concentração citoplasmática de Ca^{2+} em aproximadamente 0,1 $\mu\text{mol/l}$ contra a concentração extracelular superior a 1 mmol/l. O aumento sustentado no Ca^{2+} celular ocorre com a inativação dessas enzimas (ou com o aumento da permeabilidade da membrana; ver anteriormente) e isto compromete a viabilidade da célula. Processos letais que levam à morte celular após a sobrecarga aguda de Ca^{2+} incluem a ativação de enzimas degradativas (proteases neutras, fosfolipases, endonucleases) e proteínas quinases, lesão mitocondrial e alterações no citoesqueleto (p. ex., modificação da associação entre a actina e proteínas que a ela se ligam).

INTERAÇÕES COVALENTES

Os alvos para a interação covalente incluem o DNA, proteínas/peptídeos, lipídeos e carboidratos. A ligação covalente ao DNA é mecanismo básico de produtos químicos mutagênicos; isto é considerado mais adiante. Muitos produtos químicos não mutagênicos também formam ligações covalentes com macromoléculas, mas a relação entre eles e a lesão celular não está completamente compreendida. Por exemplo, o inibidor da colinesterase paroxano (metabólito ativo do inseticida Parathion®) liga-se à acetilcolinesterase na junção neuromuscular (Cap. 13) e causa necrose do músculo esquelético. Uma toxina de um cogumelo excepcionalmente venenoso, *Amanita phalloides*, liga-se à actina, e outra à RNA-polimerase, interferindo na despolimerização da actina e na síntese proteica, respectivamente.

HEPATOTOXICIDADE

Muitos fármacos terapêuticos causam lesões ao fígado, manifestadas clinicamente como hepatite ou (em casos menos graves) apenas como anomalias laboratoriais (p. ex., aumento da atividade da aspartato transaminase plasmática, uma enzima

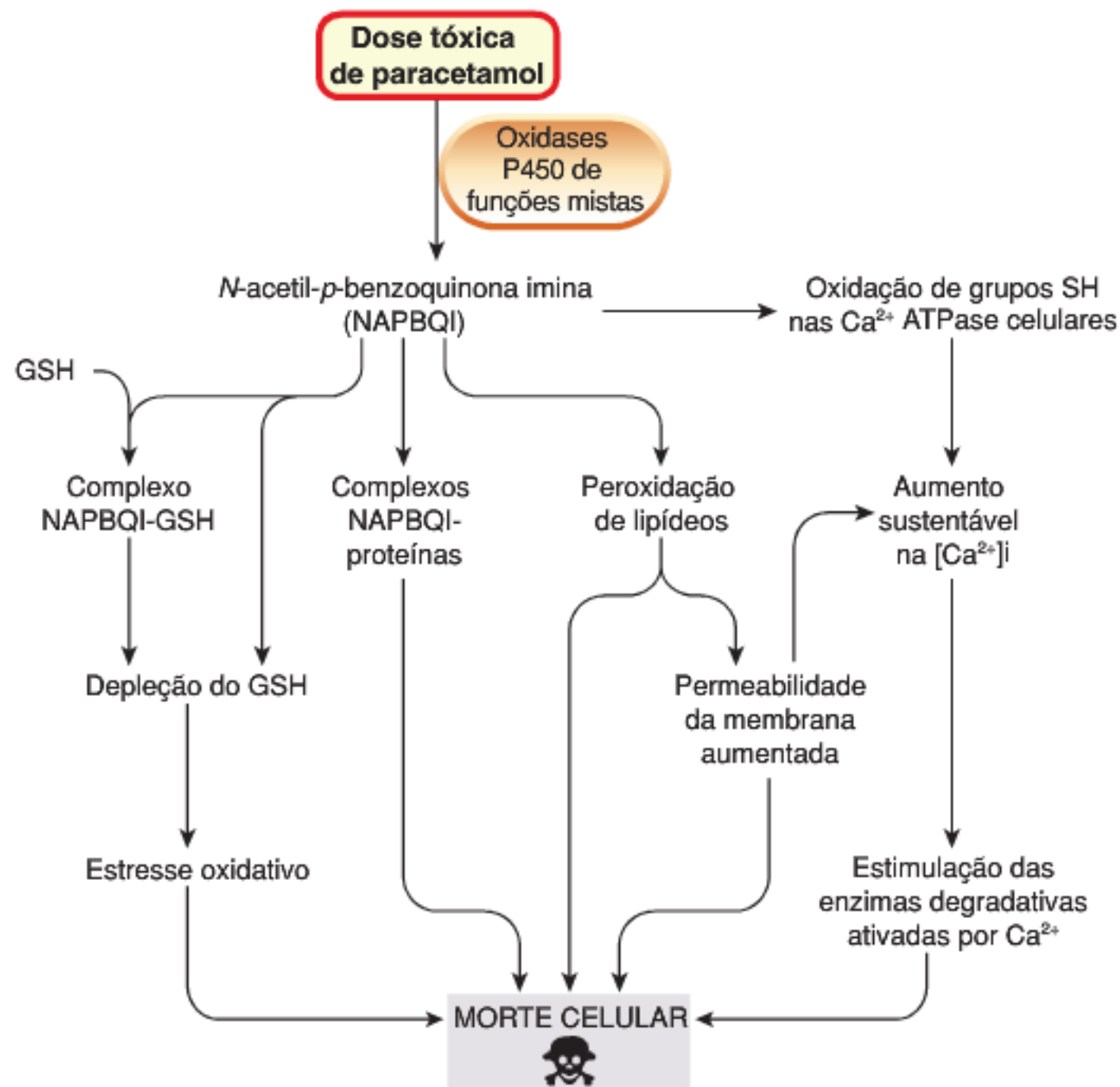


Fig. 57.1 Mecanismos em potencial de morte das células hepáticas resultante do metabolismo do paracetamol em *N*-acetil-*p*-benzoquinona imina (NAPBQI). GSH, glutatona. (Com base em dados de Boobis A R *et al.* 1989. Trends Pharmacol Sci 10: 275-280 e Nelson S D, Pearson P G 1990 Annu Rev Pharmacol Toxicol 30: 169.)

liberada por células hepáticas lesadas). O **paracetamol**, a **iproniazida** e o **halotano** causam hepatotoxicidade pelos mecanismos de lesão celular descritos anteriormente. Diferenças genéticas no metabolismo dos fármacos (Cap. 11) foram consideradas em alguns casos (p. ex., **isoniazida** e **fenitoína**). Anomalias leves da função hepática induzidas por fármacos não são incomuns, mas o mecanismo de lesão ao fígado é quase sempre incerto (p. ex., **estatina**; Cap. 23). Nem sempre é necessário descontinuar um fármaco quando tais anomalias laboratoriais brandas ocorrem, mas o aparecimento de cirrose como resultado do tratamento de longo prazo com baixas doses de **metotrexato**, para artrite ou psoríase (doença que causa descamação crônica da pele, de causa desconhecida e que, em geral, é branda, mas pode raramente ser bastante grave⁴), implica maior precaução. A hepatotoxicidade de um tipo diferente, denominada icterícia obstrutiva reversível, ocorre com a **clorpromazina** (Cap. 45) e andrógenos (Cap. 34).

A hepatotoxicidade causada pela superdosagem de **paracetamol** ainda é causa de morte comum após autoenvenenamento. Há uma revisão no Capítulo 26. Como a maneira de o corpo lidar com esse fármaco exemplifica muitos dos mecanismos gerais de dano celular descritos anteriormente, a história é levantada aqui. Com doses tóxicas de paracetamol, as enzimas que catalisam as reações de conjugação normais estão saturadas, e oxidases de funções mistas convertem o fármaco

Hepatotoxicidade

- Os hepatócitos são expostos a metabólitos reativos de fármacos à medida que eles são formados por enzimas P450.
- A lesão ao fígado é produzida por diversos mecanismos de agressão celular; o **paracetamol** exemplifica muitos deles (Fig. 57.1).
- Alguns fármacos (p. ex., **clorpromazina**) podem causar icterícia colestática reversível.
- Mecanismos imunológicos algumas vezes estão envolvidos (p. ex., **halotano**).

no metabólito reativo *N*-acetil-*p*-benzoquinona imina (NAPBQI). Como foi explicado nos Capítulos 9 e 56, a toxicidade do paracetamol está aumentada em pacientes nos quais as enzimas P450 foram induzidas, por exemplo, pelo consumo excessivo e crônico de álcool. A NAPBQI inicia muitas das interações covalentes e não covalentes descritas anteriormente e ilustradas na Figura 57.1. O estresse oxidativo derivado da depleção do GSH é importante por levar à morte celular. A regeneração de GSH a partir de GSSG depende da disponibilidade de cisteína, de modo que a disponibilidade intracelular da mesma pode ser um fator limitante. A *acetilcisteína* ou a *metionina* podem ser substituídas pela cisteína, aumentando a disponibilidade de GSH e reduzindo a mortalidade em pacientes com intoxicação por paracetamol.

⁴Os fãs de Dennis Potter vão lembrar do protagonista do drama televisivo *The Singing Detective*; Potter foi, ele mesmo, atingido pela forma mais grave da doença.

Tabela 57.1 Efeitos adversos de fármacos anti-inflamatórios não esteroidais no rim

Causa	Efeitos adversos
Principal ação farmacológica (<i>i. e.</i> , inibição da biossíntese de prostaglandina)	Insuficiência renal aguda isquêmica Retenção de sódio (levando à ou exacerbando a hipertensão e/ou insuficiência cardíaca) Retenção de água Hipoaldosteronismo hiporreninêmico (levando à hipercalemia)
Não relacionada com a principal ação farmacológica (nefrite intersticial do tipo alérgica).	Insuficiência renal Proteinúria
Não se sabe se está relacionada ou não com a principal ação farmacológica (nefropatia por analgésicos)	Necrose papilar Insuficiência renal crônica

(Adaptado de Murray & Brater 1993.)

A lesão ao fígado também pode ser produzida por mecanismos imunológicos (ver adiante), que têm sido implicados, particularmente, na hepatite pelo **halotano** (Cap. 40).

NEFROTOXICIDADE

A nefrotoxicidade induzida por fármacos é situação clínica comum: fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) (Tabela 57.1) e inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) estão entre as causas mais frequentes de precipitação da insuficiência renal aguda. Em geral, isto é causado pelas principais ações farmacológicas desses fármacos que, apesar de bem tolerados em pessoas saudáveis, causam insuficiência renal em pacientes com doenças que comprometem a filtração glomerular. Em pacientes com doenças cardíacas ou hepáticas, a taxa de filtração glomerular (TFG) depende criticamente da biossíntese do vasodilatador prostaglandina. Ela é inibida pelos AINEs (Cap. 26) e, portanto, esses fármacos reduzem a perfusão renal em tais pacientes. De maneira semelhante, em pacientes com estenose bilateral da artéria renal (*i. e.*, estreitamento das artérias renais, em geral causado por tecido fibromuscular em mulheres jovens ou por doença aterosclerótica em pessoas mais idosas), a TFG depende da vasoconstrição da arteríola eferente mediada pela angiotensina II (que é inibida pelos inibidores de ECA; Cap. 22); a insuficiência renal aguda ocorre ao se iniciar o tratamento com um fármaco inibidor de ECA e é reversível, se este é descontinuado imediatamente. Além disso, os AINEs, de forma indireta, diminuem a secreção de renina e aldosterona pela inibição da biossíntese da prostaglandina renal I_2 , e inibidores de ECA diminuem a secreção de aldosterona estimulada pela angiotensina II, levando a estados de renina e aldosterona diminuídos ("hipoaldosteronismo hiporreninêmico"), que são particularmente importantes em pacientes diabéticos. A redução de aldosterona pode causar hipercalemia, sobretudo se a TFG também está reduzida.

Além desses efeitos relacionados com a principal ação farmacológica do fármaco, os AINEs também podem causar nefrite intersticial alérgica através de mecanismo imunológico. Em geral, essa rara condição ocorre de vários meses a 1 ano após o início do tratamento. Ela se manifesta clinicamente como insuficiência renal aguda, quase sempre acompanhada de leucócitos eosinófilos na urina e proteinúria, ou como síndrome nefrótica (proteinúria maciça, hipoalbuminúria e edema). Acredita-se que o **fenoprofeno** seja particularmente responsável pelo surgimento desse tipo de lesão renal, possivelmente porque seus metabólitos se ligam irreversivelmente à albumina. As penicilinas (Cap. 50), sobretudo a **metecilina**, também podem causar nefrite intersticial.

A nefropatia por analgésicos é um terceiro tipo de lesão renal no qual os AINEs estão envolvidos (Cap. 26). Ela con-

Nefrotoxicidade



- Células tubulares renais são expostas a concentrações elevadas de fármacos e metabólitos, à medida que a urina é concentrada.
- A lesão renal pode causar necrose papilar e/ou tubular.
- A inibição da síntese de prostaglandina por fármacos anti-inflamatórios não esteroidais causa vasoconstrição e diminui a taxa de filtração glomerular.

siste em necrose papilar renal⁵ e nefrite intersticial crônica. A evolução clínica é tipicamente insidiosa, mas leva por fim ao estágio de insuficiência renal crônica terminal. Está associada ao uso excessivo, maciço e prolongado de analgésicos. A **fenacetina** foi particularmente incriminada, mas o paracetamol e os AINEs não foram isentados. O papel da **cafeína** (muitas vezes associada aos analgésicos e AINEs em combinações para enxaqueca) é incerto, mas pode ser importante. É possível que tal nefropatia associada a analgésicos apresente relação causal com a inibição da síntese de prostaglandina renal, mas sua patogênese não está esclarecida.

O **captopril**, em doses superiores àquelas normalmente recomendadas, pode causar proteinúria maciça (Cap. 22). Este é o resultado de lesão glomerular, que também é causada por alguns outros fármacos que, como o captopril, contêm um grupamento sulfidrila (p. ex., **penicilamina**; Cap. 26). Acredita-se, portanto, que seja essa característica química a verdadeira responsável por esse efeito adverso.

A **ciclosporina**, utilizada para impedir a rejeição em transplantes (Cap. 26), causa lesão ao rim através da vasoconstrição renal, que reduz a TFG e causa hipertensão.

MUTAGÊNESE E CARCINOGENICIDADE

Os agentes químicos causam mutação por meio de modificações covalentes do DNA. Certos tipos de mutação resultam em carcinogênese, pois a sequência de DNA afetada codifica uma

⁵A papila renal é a parte do órgão exposta às concentrações mais elevadas de solutos, incluindo metabólitos de fármacos; ela também possui fluxo sanguíneo menor que outras partes do rim, como resultado da troca contra a corrente nos vasos retos.

Mutagênese e carcinogenicidade

- A mutagênese envolve a modificação do DNA.
- A mutação de proto-oncogenes ou genes supressores de tumores leva à carcinogênese. Em geral, é necessária mais de uma mutação.
- Fármacos são causas relativamente incomuns (mas não sem importância) de defeitos congênitos e cânceres.

proteína envolvida na regulação do crescimento. Em geral, é necessária mais de uma mutação em uma célula para que se iniciem as mudanças que resultam em malignidade, estando particularmente relacionadas com as mutações em proto-oncogenes (que regulam o crescimento celular) e em genes supressores de tumores (que codificam produtos que inibem a transcrição de oncogenes) (Caps. 5 e 55).

MECANISMOS BIOQUÍMICOS DA MUTAGÊNESE

▼ A maioria dos carcinógenos químicos age modificando bases no DNA, sobretudo a guanina, cujas posições O6 e N7 prontamente combinam-se covalentemente com metabólitos reativos de carcinógenos químicos. A substituição na posição O6 tem maior probabilidade de produzir efeito mutagênico permanente, pois substituições em N7 são, em geral, reparadas com rapidez.

A acessibilidade das bases do DNA ao ataque químico é maior quando o DNA está em processo de replicação (*i. e.*, durante a divisão celular). A probabilidade de lesões genéticas por muitos agentes mutagênicos está, portanto, relacionada com a frequência de divisões celulares. O feto em desenvolvimento é particularmente suscetível e os agentes mutagênicos também são potencialmente teratogênicos (ver adiante). Isto é igualmente importante com relação à mutagênese de células germinativas, particularmente em mulheres jovens, pois, em humanos, a produção de oócitos primários ocorre por meio de rápida sucessão de divisões mitóticas, logo no início da embriogênese. Cada oócito primário, então, passa por apenas duas divisões posteriores bem mais tardiamente, quando da ovulação. É durante o início da gravidez, portanto, que as células de linhagem germinativa do embrião feminino em desenvolvimento estão mais suscetíveis às mutações, sendo essa mutação transmitida à prole concebida muitos anos após a exposição ao agente mutagênico. No homem, a divisão de células germinativas ocorre durante toda a vida e a sensibilidade a agentes mutagênicos está constantemente presente.

CARCINOGÊNESE

A alteração do DNA é o primeiro passo nesse complexo processo e de várias etapas da carcinogênese (Cap. 5). Carcinógenos são substâncias químicas que causam câncer e podem interagir diretamente com o DNA (carcinógenos genotóxicos), ou agir em estágio mais avançado, aumentando a probabilidade de a mutação resultar em tumor (carcinógenos epigenéticos; Fig. 57.2).

MENSURAÇÃO DA MUTAGENICIDADE E CARCINOGENICIDADE

Muitos esforços foram realizados no sentido de desenvolver experimentos que detectem a mutagenicidade e a carcinogenicidade. Os testes *in vitro* para mutagenicidade são aplicáveis para o mapeamento de grande número de compostos, mas podem dar resultados falso-negativos ou falso-positivos, em termos de carcinogenicidade. Testes para carcinogenicidade somente em animais são caros e consomem tempo, porém normalmente são exigidos por agências reguladoras antes de o novo fármaco ser licenciado para uso em humanos. A prin-

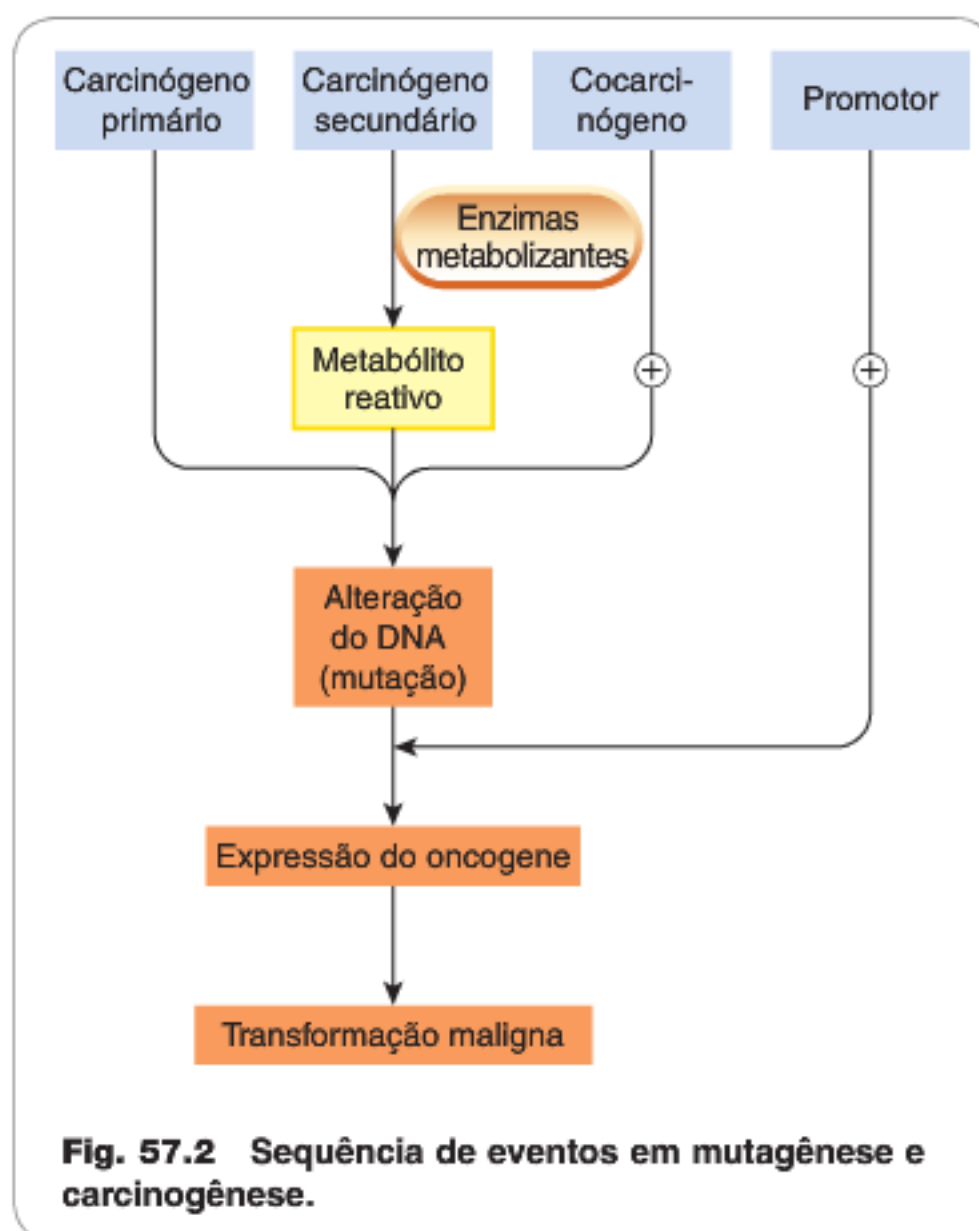


Fig. 57.2 Sequência de eventos em mutagênese e carcinogênese.

cipal limitação desse tipo de pesquisa é que existem importantes diferenças entre as espécies, sobretudo as relacionadas com o metabolismo de compostos estranhos e com a formação de produtos reativos.

Os experimentos *in vitro* mais amplamente realizados são variações do teste de Ames, que mede a taxa de mutação reversa (*i. e.*, reversão de mutante à forma selvagem) em *Salmonella typhimurium*.

▼ A cepa selvagem pode crescer em meio sem a adição de aminoácido, pois ela pode sintetizar todos os aminoácidos de que precisa a partir de fontes simples de carbono e nitrogênio. O teste utiliza o fato de que a forma mutante do organismo não pode produzir histidina dessa maneira e, portanto, cresce apenas em meio contendo esse aminoácido. O teste envolve o crescimento do mutante em meio contendo pequena quantidade de histidina, sendo o fármaco a ser testado adicionado à cultura. Após algumas divisões, a histidina torna-se escassa e as únicas células que continuam a dividir-se são aquelas que retornaram à forma primitiva. A contagem das colônias que se segue à subcultura em placas deficientes em histidina revela a medida da taxa de mutação.

Carcinógenos primários causam mutações por ação direta no DNA bacteriano, mas muitos carcinógenos têm que ser convertidos em um metabólito ativo (ver anteriormente). Portanto, é necessário incluir na cultura enzimas que catalisem essa conversão. Em geral, emprega-se um extrato de fígado de rato tratado com fenobarbital para induzir enzimas hepáticas. Há muitas variações com base no mesmo princípio.

Outros testes *in vitro* de curto prazo para substâncias químicas genotóxicas incluem a mensuração da mutagênese em células de linfoma murino e a busca de aberrações cromossômicas e trocas de cromátides irmãs em células ovarianas de hamsters chineses. No entanto, todos os testes *in vitro* dão alguns resultados falso-negativos e falso-positivos.

Testes *in vivo* para carcinogenicidade envolvem a detecção de tumores em grupos de animais de teste. Testes de carcinogenicidade são inevitavelmente lentos, pois costuma haver latência de meses ou anos antes que os tumores se desenvolvam. Além disso, tumores podem desenvolver-se de forma espontânea em animais-controle e os resultados quase sempre oferecem apenas

Carcinógenos



- Os carcinógenos podem ser:
 - genotóxicos, ou seja, causando mutações diretamente (carcinógenos primários) ou após a conversão em metabólitos reativos (carcinógenos secundários)
 - epigenéticos, ou seja, aumentando a possibilidade de um mutagêno causar câncer, embora não sejam, eles mesmos, mutagênicos.
- Novos fármacos estão sendo testados para mutagenicidade e carcinogenicidade.
- O principal teste para mutagenicidade mede a mutação reversa, em meio livre de histidina, de um mutante de *Salmonella typhimurium* (que, ao contrário de sua forma selvagem, não pode crescer sem histidina) na presença de:
 - da substância química a ser testada
 - de um preparado de enzimas microsossomais hepáticas para gerar metabólitos reativos.
- O crescimento da colônia indica que a mutagênese ocorreu. O teste é rápido e barato, mas ocorrem alguns falso-positivos e falso-negativos.
- Teste para carcinogenicidade:
 - envolve a dosagem crônica de grupos de animais
 - é caro e demorado
 - não existe teste que realmente sirva para carcinógenos epigenéticos.

evidências equivocadas a respeito da carcinogenicidade do fármaco testado, tornando difícil para a indústria e para as agências reguladoras decidirem o posterior desenvolvimento e o possível licenciamento de um produto. Nenhum dos testes descritos até agora pode, de maneira confiável, detectar carcinógenos epigenéticos. Para fazê-lo, é necessário medir o efeito da substância testada na produção de tumores com doses-limite do agente genotóxico. Tais testes ainda estão sendo validados.

São conhecidos poucos fármacos terapêuticos que aumentam o risco de câncer, sendo os grupos mais importantes aqueles que agem no DNA, ou seja, fármacos citotóxicos e imunossuppressores (Caps. 55 e 26, respectivamente) e hormônios sexuais (p. ex., estrógenos, Cap. 34). A **pirimetamina** (Cap. 53) é mutagênica quando em grandes concentrações, e o teste de carcinogenicidade em camundongos da cepa A (mas não em outras cepas ou espécies) foi positivo para o aumento de três vezes em tumores pulmonares. O **metoxisaleno** (um psoraleno utilizado juntamente com luz ultravioleta, PUVA, em centros especializados em doenças da pele, para o tratamento de psoríase) é mutagênico e carcinogênico em modelos animais e pode aumentar a incidência de câncer de pele em humanos.

TERATOGENESE E LESÃO FETAL INDUZIDA POR FÁRMACOS

Teratogênese significa produção de malformações estruturais grosseiras durante o desenvolvimento fetal, diferente de outros tipos de lesão fetal induzidos por fármacos, como retardamento do crescimento, displasia (p. ex., bócio associado ao iodo), ou redução assimétrica dos membros resultante de vasoconstrição causada pela **cocaína** (Cap. 48), em um membro

Tabela 57.2 Efeitos adversos no desenvolvimento fetal humano relatados para alguns fármacos

Agente	Efeito(s)	Teratogenicidade ^a	Capítulo
Talidomida	Focomelia, defeitos cardíacos, atresia do intestino etc.	K	Este capítulo
Penicilamina	Pele frouxa etc.	K	26
Varfarina	Nariz em cela; crescimento retardado; defeitos nos membros, olhos, sistema nervoso central	K	24
Corticosteroides	Fenda palatina e catarata congênita — rara	—	32
Andrógenos	Masculinização em mulheres	—	34
Estrógenos	Atrofia testicular em homens	—	34
Estilbestrol	Adenose vaginal em fetos femininos, e também câncer vaginal ou do colo uterino	20+ anos mais tarde ou mais	34
Fenitoína	Fenda palatina/labial, microcefalia, retardamento mental	K	44
Valproato	Defeitos do tubo neural (p. ex., espinha bífida)	K	44
Carbamazepina	Retardo do crescimento da cabeça do feto	S	44
Fármacos citotóxicos (especialmente antagonistas do folato)	Hidrocefalia, fenda palatina, defeitos do tubo neural etc.	K	55
Aminoglicosídeos	Surdez	—	50
Tetraciclina	Manchas nos ossos e dentes, esmalte delgado nos dentes, crescimento ósseo prejudicado	S	50
Etanol	Síndrome alcoólica fetal	K	48
Retinoides	Hidrocefalia etc.	K	56
Inibidores da enzima conversora de angiotensina	Oligo-hidrânio, insuficiência renal	K	22

^aC, teratôgeno conhecido (em animais experimentais e/ou no homem); S, teratôgeno suspeito (em animais experimentais e/ou no homem). (Adaptado de Juchau 1989 Annu Rev Pharmacol Toxicol 29: 165.)

Tabela 57.3 Natureza dos efeitos dos fármacos no desenvolvimento fetal

Estágio	Período de gestação em humanos	Principais processos celulares	Afetado por
Formação do blastocisto	0-16 dias	Divisão celular	Fármacos citotóxicos, álcool (?)
Organogênese	17-60 dias aproximadamente	Divisão Migração Diferenciação Morte	Teratógenos Teratógenos Teratógenos Teratógenos
Histogênese e maturação funcional	60 dias até o final	Igual ao anterior	Múltiplos fármacos diversos (p. ex., álcool, nicotina, fármacos antitireoidianos, esteroides)

que se desenvolveria normalmente. Exemplos de fármacos que afetam o desenvolvimento fetal de maneira adversa estão assinalados na Tabela 57.2.

Sabe-se que agentes externos podem afetar o desenvolvimento fetal desde a década de 1920, quando se descobriu que a radiação X durante a gravidez causava malformações fetais. A importância da infecção por rubéola foi reconhecida duas décadas mais tarde, mas apenas em 1960 é que os fármacos passaram a ser vistos como agentes causadores da teratogênese: a experiência chocante com a **talidomida** levou à reavaliação amplamente difundida quanto ao uso clínico de muitos outros fármacos e à criação de entidades reguladoras de fármacos em muitos países. A maioria dos defeitos congênitos (cerca de 70%) ocorre sem o reconhecimento de qualquer fator causal. Acredita-se que a exposição a fármacos ou a substâncias químicas durante a gestação seja responsável por apenas 1% de todas as malformações fetais. Essas malformações são comuns; portanto, os números absolutos de crianças afetadas são substanciais.

MECANISMO DA TERATOGENÉSE

A época da lesão teratogênica em relação ao desenvolvimento fetal é crítica na determinação do tipo e da magnitude do dano. O desenvolvimento fetal em mamíferos passa por três fases (Tabela 57.3):

1. formação do blastocisto
2. organogênese
3. histogênese e maturação da função.

A divisão celular é o principal processo que ocorre durante a formação do blastocisto. Durante essa fase, fármacos podem destruir o embrião pela inibição da divisão celular, mas, ocorrendo sua sobrevivência, seu subsequente desenvolvimento, em geral, não parece ser comprometido. O etanol é exceção, afetando o desenvolvimento neste estágio inicial (Cap. 48).

Os fármacos podem causar malformações grosseiras, se administrados durante a organogênese (dias 17-60 em humanos). A organização estrutural do embrião ocorre em sequência bem definida: olhos e cérebro, esqueleto e membros, coração e vasos maiores, palato e sistema urogenital. O tipo de malformação produzida depende da época de exposição ao teratógeno.

Os mecanismos celulares através dos quais substâncias teratogênicas produzem seus efeitos não são bem compreendidos. Há sobreposição considerável entre mutagenicidade e teratogenicidade. Em uma grande pesquisa, entre 78 compostos, 34 eram tanto teratogênicos quanto mutagênicos, 19 eram negativos em ambos os testes e 25 (entre eles, a talidomida) eram positivos em um, mas não no outro. A lesão ao DNA é importante, mas, como na carcinogênese, não é o único fator. O controle da morfogênese é mal compreendido; derivados de vitamina A (retinoides) estão envolvidos e são teratógenos potentes (ver adiante). Teratógenos conhecidos também incluem muitos fármacos (p. ex., **metotrexato** e **fenitoína**) que

não reagem diretamente com o DNA, mas que inibem sua síntese pelo seu efeito no metabolismo do folato (Cap. 25). A administração de **folato** durante a gravidez reduz a frequência tanto de malformações espontâneas quanto as induzidas por fármacos, sobretudo defeitos do tubo neural.

O feto depende do suprimento adequado de nutrientes durante o estágio final da histogênese e da maturação funcional, e seu desenvolvimento é regulado por vários hormônios. Neste estágio, malformações estruturais grosseiras não surgem a partir da exposição a mutágenos, mas fármacos que interferiram no suprimento de nutrientes, ou no meio hormonal, podem apresentar efeitos deletérios no crescimento e no desenvolvimento. A exposição de um feto feminino a andrógenos a esta altura pode causar masculinização. Nos anos 1950 (por motivos infundados), o **estilbestrol** foi comumente administrado a mulheres grávidas com histórico de aborto recorrente, e ele causa displasia da vagina no bebê e incidência elevada de carcinoma da vagina em adolescentes e jovens por volta dos 20 anos de idade. A angiotensina II representa importante papel nos estágios mais avançados do desenvolvimento fetal e no funcionamento renal do feto, e inibidores de ECA e antagonistas dos receptores de angiotensina ("sartanas") causam oligo-hidrânios e insuficiência renal, se administrados durante essa fase da gravidez, e malformações fetais, se administrados mais cedo.

TESTE PARA TERATOGENICIDADE

O desastre com a talidomida trouxe de maneira dramática a necessidade de testes de rotina para teratogenicidade em novos fármacos terapêuticos. A avaliação da teratogenicidade em humanos é um problema particularmente difícil por inúmeras razões. Uma delas é que a taxa de malformação "espontânea" é elevada (3%-10%, dependendo da definição de malformação significativa) e muito variável entre diferentes regiões, grupos etários e classes sociais. São necessários estudos em larga escala, que consomem muitos anos e muito dinheiro para serem realizados, além de levarem a resultados sugestivos, e não conclusivos.

▼ Estudos utilizando células-tronco embrionárias para avaliação da toxicidade no desenvolvimento têm-se mostrado promissores (ver Bremer & Hartung, 2004, para revisão sob o ponto de vista regulador). Métodos *in vitro*, com base na cultura de células, órgãos ou embriões inteiros, não foram, no entanto, desenvolvidos até o momento, a ponto de predizer satisfatoriamente a teratogênese *in vivo*, e a maioria das agências reguladoras requer testes de teratogenicidade em roedores e mais uma espécie de não roedores (p. ex., coelho). O saco vitelino visceral e o desenvolvimento da placenta corioalantoica do coelho parecem-se mais com os dos humanos do que os dos roedores em alguns aspectos (Foote & Carney, 2000). Fêmeas grávidas recebem variadas doses, em diferentes níveis, durante o período crítico da organogênese, e os fetos são examinados em busca de anomalias estruturais. No entanto, correlações pobres entre espécies cruzadas significam que testes deste tipo não são confiáveis na predição em humanos, e em geral recomenda-se que novos fármacos não sejam utilizados na gravidez, a menos que sejam essenciais.

ALGUNS TERATÓGENOS DEFINITIVOS E PROVÁVEIS EM HUMANOS

Embora se tenha descoberto que muitos fármacos são teratogênicos em graus variados em experiências com animais, relativamente poucos são sabidamente teratogênicos em humanos (Tabela 57.2). Alguns dos mais importantes são discutidos a seguir.

Talidomida

Em dosagens terapêuticas, a talidomida é virtualmente única na produção de praticamente 100% de bebês malformados quando administrada nas primeiras 3 a 6 semanas de gestação. Foi introduzida em 1957, como hipnótico e sedativo, com a característica especial de ser muito menos prejudicial em superdosagens que os barbitúricos, sendo, inclusive, recomendada para uso específico durante a gravidez (com a propaganda, "o hipnótico seguro"). Ela foi submetida ao teste de toxicidade aguda apenas em ratos, que são resistentes à teratogenicidade da talidomida (provavelmente porque as células embrionárias de camundongos têm níveis maiores de glutathione do que as de humanos; Knobloch *et al.*, 2008). A talidomida foi comercializada em larga escala e com sucesso, e a primeira suspeita de sua teratogenicidade surgiu no início de 1961, através de relatos de súbito aumento na incidência de focomelia. Essa anomalia ("membros de foca") consiste na ausência do desenvolvimento dos ossos longos dos braços e das pernas e era, até aquele momento, virtualmente desconhecida. Mas, àquela altura, cerca de um milhão de comprimidos já estavam sendo vendidos diariamente na Alemanha Ocidental. Relatos de focomelia vieram simultaneamente de Hamburgo e Sidney, sendo feita, então, a conexão com a talidomida.⁶ O fármaco foi retirado do mercado no final de 1961, quando a estimativa era a de 10 mil bebês nascidos com malformação (a Fig. 57.3 ilustra o uso da ligação de dados na detecção de RAFs em atraso). Apesar dos estudos intensivos, seu mecanismo permanece pouco compreendido, embora investigações epidemiológicas tenham mostrado de maneira muito clara a correlação entre o tempo de exposição e o tipo da malformação produzida (Tabela 57.4).

Fármacos citotóxicos

Muitos agentes alquilantes (p. ex., **clorambucila** e **cliclofosfamida**) e antimetabólitos (p. ex., **azatioprina** e **mercaptopurina**) causam malformações quando utilizados no início da gravidez, porém, com mais frequência, levam ao aborto (Cap. 55). Antagonistas do folato (p. ex., **metotrexato**) produzem incidência muito maior de grandes malformações, evidentes tanto em nascidos vivos quanto em fetos natimortos.

Retinoides

O **etretinato**, um retinoide (*i. e.*, derivativo da vitamina A) com efeitos marcantes na diferenciação da epiderme, é um teratogêno conhecido e causa grande quantidade de anomalias importantes (notadamente deformidades esqueléticas) nos fetos expostos. Dermatologistas utilizam retinoides para tratar doenças da pele, incluindo as severas, como acne e psoríase, comuns em mulheres jovens. O etretinato acumula-se na

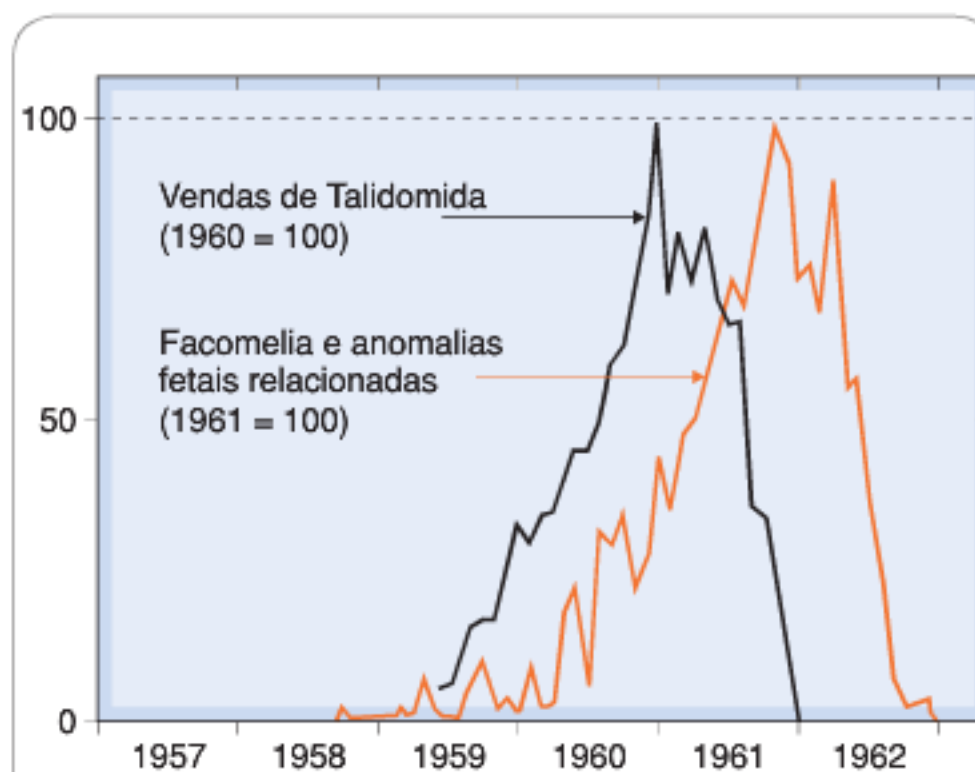


Fig. 57.3 Incidência de anomalias fetais maiores na Europa Ocidental seguida da introdução e retirada da talidomida, ligada aos dados de venda da talidomida.

Tabela 57.4 Teratogênese da talidomida

Dias de gestação	Tipo de deformidade
21–22	Malformação das orelhas Defeitos do nervo craniano
24–27	Focomelia dos braços
28–29	Focomelia dos braços e das pernas
30–36	Malformação das mãos Estenose anorretal

gordura subcutânea e é eliminado de modo extremamente lento, com quantidades detectáveis persistentes por muitos meses após a descontinuação da dosagem crônica. Por isso, as mulheres devem evitar a gravidez por pelo menos 2 anos após o tratamento. A **acitretina** é um metabólito ativo do etretinato. Ela é igualmente teratogênica, mas o acúmulo tecidual é menor, e a eliminação pode, portanto, ser mais rápida.

Metais pesados

Chumbo, **cádmio** e **mercúrio** causam malformações fetais em humanos. A principal evidência vem da doença de Minamata, que recebeu este nome em razão do lugar no Japão onde ocorreu epidemia na população local, após a ingestão de peixe contaminado com metilmercúrio, que havia sido utilizado como fungicida por agricultores. Isto prejudicou o desenvolvimento cerebral nos fetos expostos, resultando em paralisia cerebral e retardamento mental, frequentemente com microcefalia. O mercúrio, como outros metais pesados, inativa muitas enzimas através da formação de ligações covalentes com sulfidrila e outros grupamentos, e acredita-se que seja responsável por essas anomalias do desenvolvimento.

Fármacos antiepilépticos

Malformações congênitas estão aumentadas em duas a três vezes em bebês de mães epiléticas. O interessante é que todos os fármacos existentes para a epilepsia foram implicados, incluindo a **fenitoína** (sobretudo fenda palatina/labial), o **valproato** (defeitos do tubo neural) e a **carbamazepina** (espinha bífida e hipospádia, malformação da uretra masculina), bem como os mais recentes agentes, incluindo a **lamotrigina** (Cap. 44).

⁶Neuropatia periférica grave, levando à paralisia irreversível e à perda sensorial, foi relatada 1 ano após a introdução do fármaco e, posteriormente, confirmada em vários relatos. A empresa responsável pelo fármaco não foi tão escrupulosa em sua ação a respeito desses relatos (Sjöström Nilsson, 1972), que foi logo eclipsado pela descoberta de efeitos teratogênicos, mas o efeito neurotóxico foi grave o suficiente por si só, para que se tornasse inevitável sua retirada do mercado para uso geral. Atualmente, o uso da talidomida ressurgiu de maneira limitada, com várias aplicações altamente especializadas. Ela é prescrita por especialistas (em dermatologia e em infecção por HIV, entre outros) sob condições restritas e controladas com rigor.

Teratogênese e lesão fetal induzidas por fármacos



- Teratogênese significa a produção de malformações estruturais grosseiras do feto (p. ex., a ausência dos membros após a talidomida). Lesões menos abrangentes podem ser produzidas por muitos fármacos (Tabela 57.2). Menos de 1% dos defeitos fetais congênitos é atribuído aos fármacos administrados à mãe.
- Malformações grosseiras são produzidas somente se os teratógenos agem durante a organogênese. Isto ocorre durante os primeiros 3 meses de gravidez, mas após a formação do blastocisto. A lesão fetal induzida por fármacos é rara durante a formação do blastocisto (exceção: síndrome alcoólica fetal) e após os primeiros 3 meses (exceção: inibidores da enzima conversora de angiotensina e sartanas).
- Os mecanismos de ação de teratógenos não são claramente compreendidos, embora a lesão ao DNA seja um fator.
- Em geral, novos fármacos são testados em fêmeas grávidas de pelo menos uma espécie de roedor e uma de não roedor (p. ex., coelho).

Varfarina

A administração de **varfarina** (Cap. 24) no primeiro trimestre está associada à hipoplasia nasal e a várias anomalias do sistema nervoso central, afetando cerca de 25% dos bebês expostos. No último trimestre, ela não deve ser usada devido ao risco de hemorragia intracraniana no bebê durante o parto.

AValiação DO POTENCIAL GENOTÓXICO

O registro de produtos farmacêuticos requer avaliação abrangente de seu potencial genotóxico. Por não haver qualquer teste adequado, o método mais comumente recomendado pela International Conference on Harmonisation (ESRA Rapporteur 1997 4: 5-7) é realizar uma bateria de testes *in vitro* e *in vivo* para genotoxicidade. A bateria a seguir é frequentemente utilizada:

- um teste para mutação gênica em bactéria
- um teste *in vitro* com avaliação citogenética do dano cromossômico
- um teste *in vivo* para dano cromossômico usando células hematopoéticas de roedores
- teste de toxicidade reprodutiva
- teste para carcinogenicidade.

REAÇÕES ALÉRGICAS AOS FÁRMACOS

Reações alérgicas de diversos tipos são uma forma comum de resposta adversa aos fármacos. A maioria dos fármacos, sendo substâncias de baixo peso molecular, não é, por si só, imunogênica. Um fármaco ou seus metabólitos podem, no entanto, agir como *hapteno* pela interação com uma proteína, para formar um conjugado estável que é imunogênico (Cap. 6). A base imunológica de algumas reações alérgicas a fármacos foi bem compreendida, mas quase sempre as reações são inferidas pelas suas características clínicas, e faltam evidências diretas a respeito do mecanismo imunológico. Os principais critérios que sugerem resposta imune são os seguintes:

- O tempo de duração difere da ação principal do fármaco; ele é atrasado em relação ao início do tratamento ou ocorre apenas com exposição repetida ao fármaco.

- A alergia pode resultar de doses muito pequenas para provocar efeitos farmacodinâmicos.
- A reação ocorre conforme uma das síndromes clínicas associadas a alergias — tipos I, II, III e IV da classificação de Gell e Coombs (ver adiante e Cap. 6) — e não é relacionada com a principal ação do fármaco.

A incidência geral de reações alérgicas aos fármacos é relatada variadamente como estando entre 2% e 25%. A maioria são pequenas erupções cutâneas. Reações graves (p. ex., anafilaxia, hemólise e depressão da medula óssea) são raras. As penicilinas, causa mais comum de anafilaxia induzida por fármacos, produzem essa resposta em cerca de um em 50.000 pacientes expostos. Erupções cutâneas podem ser graves, e fatalidades ocorrem com a síndrome de Stevens-Johnson (provocada, por exemplo, por sulfonamidas) e com necrólise epidérmica tóxica (NET, que pode ser causada pelo **alopurinol**). A associação entre NET induzida por **carbamazepina** e o gene para HLA, em particular o **HLA-B*1502**, em indivíduos com descendência asiática é mencionada no Capítulo 11. A suscetibilidade para erupções (*rashes*) graves em resposta ao **abacavir** está intimamente relacionada a variante **HLA-B*5701** do antígeno leucocitário humano (HLA) e isso compõe a base para um teste genômico clinicamente útil (Cap. 11).

MECANISMOS IMUNOLÓGICOS

A formação de um conjugado imunogênico entre uma pequena molécula e uma proteína endógena requer uma ligação covalente. Na maioria dos casos, metabólitos reativos, e não o fármaco em si, são os responsáveis. Tais metabólitos reativos podem ser produzidos durante a oxidação do fármaco ou por fotoativação na pele. Também podem ser produzidos pela ação de metabólitos tóxicos de oxigênio gerados por leucócitos ativados. Raramente (p. ex., no lúpus eritematoso induzido por fármacos), a parte reativa interage para formar um imunógeno com componentes nucleares (DNA, histona), em vez de proteínas (ver adiante). A conjugação com uma macromolécula é, em geral, essencial, embora a penicilina seja uma exceção, pois ela pode formar polímeros suficientemente grandes em solução para provocar reação anafilática em indivíduos sensibilizados, mesmo sem a conjugação com uma proteína, embora conjugados de penicilina e seus metabólitos com proteínas também possam agir como imunógenos.

TIPOS CLÍNICOS DE RESPOSTAS ALÉRGICAS AOS FÁRMACOS

Na classificação de Gell e Coombs de reações de hipersensibilidade (Cap. 6), as reações de hipersensibilidade dos tipos I, II e III são mediadas por anticorpos, e a do tipo IV é mediada por células. As reações adversas aos fármacos envolvem tanto reações mediadas por anticorpos quanto por células. As manifestações clínicas mais importantes de hipersensibilidade incluem choque anafilático, reações hematológicas e dano alérgico ao fígado, entre outras.

CHOQUE ANAFILÁTICO

O choque anafilático — Capítulo 27 — é uma resposta de hipersensibilidade do tipo I. É uma reação súbita, põe a vida em risco e resulta da liberação de histamina, leucotrienos e outros mediadores. As principais características incluem erupções de urticária, edema dos tecidos moles, broncoconstrição e hipotensão.

As penicilinas contribuem para cerca de 75% das mortes anafiláticas, refletindo a frequência de seu uso na prática clínica. Outros fármacos que podem causar anafilaxias incluem várias enzimas, como, por exemplo, a **asparaginase** (Cap. 55); anticorpos monoclonais terapêuticos (Cap. 59); hormônios, como a **corticotrofina** (hormônio adrenocorticotrófico; Cap. 32); a **heparina** (Cap. 24); as dextranas; agentes de contraste radiológico; vacinas e outros produtos sorológicos. Pode

ocorrer anafilaxia com anestésicos locais (Cap. 42), o antisséptico clorexidina e muitos outros fármacos (às vezes como consequência de contaminantes, como o látex usado para selar frascos reutilizáveis, ou de corante, ou excipiente, do que pelo fármaco em si). O tratamento para anafilaxia é estudado no Capítulo 27.

Em alguns casos, é possível realizar testes cutâneos para a presença de hipersensibilidade anafilática, o que envolve a injeção de pequena dose intradérmica. O paciente que relata ser alérgico a um fármaco, como a penicilina, deve, na realidade, ser alérgico a fungos contaminantes nas preparações originais, mais do que à penicilina em si mesma. A utilização de peniciloilpolilisina, como reagente para o teste cutâneo de alergia à penicilina, é um importante avanço quanto ao uso da penicilina, pois dispensa a necessidade de conjugar a substância de teste, reduzindo, assim, a probabilidade de falso-negativo. Estão disponíveis outros testes especializados a fim de detectar especificamente a presença da imunoglobulina E no plasma ou medir a liberação de histamina dos basófilos do paciente, mas eles não são utilizados rotineiramente.

Outras reações de hipersensibilidade do tipo I induzidas por fármacos incluem broncoespasmo (Cap. 27) e urticária.

REAÇÕES HEMATOLÓGICAS

As reações hematológicas induzidas por fármacos podem ser produzidas pela hipersensibilidade dos tipos II, III ou IV. As reações do tipo II podem afetar todo e qualquer elemento formado do sangue, que pode ser destruído por efeitos tanto nas células sanguíneas circulantes como em suas antecessoras na medula óssea. Essas reações envolvem a ligação do anticorpo a um complexo fármaco-macromolécula na membrana da superfície celular. A reação antígeno-anticorpo ativa o complemento, levando à lise, ou promove a agressão dos linfócitos T-killer ou leucócitos fagocíticos (Cap. 6). A *anemia hemolítica* foi mais comumente relatada com sulfonamidas e fármacos relacionados (Cap. 50), e com o fármaco anti-hipertensivo **metildopa** (Cap. 14), o qual ainda é amplamente utilizado no tratamento de hipertensão durante a gravidez. Com a metildopa, ocorre hemólise significativa em menos de um 1% dos pacientes, mas o surgimento de anticorpos direcionados contra a superfície dos eritrócitos é detectável em 15% pelo teste de Coombs. Os anticorpos são direcionados contra os antígenos Rh, mas não se sabe como a metildopa produz esse efeito.

A *agranulocitose* (total ausência de neutrófilos circulantes) induzida por fármacos é, em geral, observada entre 2 e 12 semanas após o início do tratamento, mas pode surgir de maneira repentina. Frequentemente surgem úlceras na boca, inflamação grave na garganta, ou outra infecção. O soro do paciente lisa os leucócitos de outros indivíduos, e anticorpos antileucocitários circulantes podem, em geral, ser detectados imunologicamente. Fármacos associados à agranulocitose incluem AINEs, sobretudo **fenilbutazona** (Cap. 26); **carbimazol** (Cap. 33); **clozapina** (Cap. 45) (a suscetibilidade genética aumentada em associação com o *HLA-DQB1*0201* é mencionada no Cap. 11); e **sulfonamidas**, além dos fármacos relacionados (p. ex., *tiazidas* e *sulfonilureias*). A agranulocitose é rara, porém coloca a vida em risco. Depois que se interrompe a agressão com o fármaco, a recuperação é quase sempre lenta ou ausente. A destruição de leucócitos mediada por anticorpos pode ser diferenciada do efeito direto de fármacos citotóxicos (Cap. 55), que causam granulocitopenia, rápida no início e previsivelmente reversível e relacionada com a dosagem.

A *trombocitopenia* (redução no número de plaquetas) pode ser causada por reações do tipo II a **quinina** (Cap. 53), **heparina** (Cap. 24) e diuréticos tiazídicos (Cap. 28).

Alguns fármacos (sobretudo o **cloranfenicol**) podem suprimir todas as três linhagens de células hematopoéticas, dando origem à *anemia aplástica* (anemia com agranulocitose e trombocitopenia associadas).

A distinção entre as reações de hipersensibilidade dos tipos III e IV como causa de reações hematológicas não é clara, e ambos os mecanismos podem estar envolvidos.

LESÃO HEPÁTICA ALÉRGICA

A maioria das lesões hepáticas alérgicas induzidas por fármacos resulta de efeitos tóxicos diretos dos mesmos ou de seus metabólitos, como já descrito aqui. No entanto, reações de hipersensibilidade, algumas vezes, estão envolvidas, sendo um exemplo particular a necrose hepática induzida pelo **halotano** (Cap. 40). O *trifluoroacetilcloreto*, o metabólito reativo do halotano, liga-se a uma macromolécula para formar um imunógeno. A maioria dos pacientes com lesão hepática induzida pelo halotano possui anticorpos que reagem com conjugados halotano-transportadores. Os antígenos halotano-proteínas podem ser expressos na superfície dos hepatócitos. A destruição das células ocorre por meio de reações de hipersensibilidade do tipo II, envolvendo células T-killer, e reações do tipo III também podem contribuir.

OUTRAS REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE

As manifestações clínicas das reações de hipersensibilidade do tipo IV são diversas, variando de pequenas erupções cutâneas a doenças autoimunes generalizadas. Essas reações podem vir acompanhadas de febre. Erupções cutâneas podem ser mediadas por anticorpos, mas, em geral, são mediadas por células. Elas variam de erupções brandas à esfoliação fatal. A síndrome de Stevens-Johnson é uma erupção muito grave e generalizada que se estende para o trato alimentar e traz mortalidade apreciável. Em alguns casos, as lesões são fotossensíveis, provavelmente porque a luz ultravioleta converte o fármaco em produtos reativos.

▼ Alguns fármacos (sobretudo a **hidralazina** e a **procainamida**) podem produzir uma síndrome autoimune que lembra o lúpus eritematoso sistêmico. Este é um distúrbio multissistêmico, no qual ocorre lesão imunológica a vários órgãos e tecidos (incluindo articulações, pele, pulmão, sistema nervoso central e

Reações alérgicas aos fármacos



- Fármacos ou seus metabólitos reativos podem ligar-se covalentemente a proteínas para formar imunógenos. A penicilina (que também forma polímeros imunogênicos) é um exemplo importante.
- Reações alérgicas induzidas por fármacos (hipersensibilidade) podem ser mediadas por anticorpos (tipos I, II, III) ou por células (tipo IV). Manifestações clínicas importantes incluem as seguintes:
 - choque anafilático (tipo I): muitos fármacos podem causá-lo, e a maioria das mortes é provocada pela **penicilina**
 - reações hematológicas (tipos II, III ou IV): incluem anemia hemolítica (p. ex., **metildopa**), agranulocitose (p. ex., **carbimazol**), trombocitopenia (p. ex., **quinina**) e anemia falciforme (p. ex., **cloranfenicol**)
 - hepatite (tipos II, III): por exemplo, **halotano**, **fenitoína**
 - erupções (tipos I, IV): geralmente são brandas, mas podem ameaçar a vida (p. ex., síndrome de Stevens-Johnson)
 - lúpus eritematoso sistêmico induzido por fármacos (principalmente tipo II): são formados anticorpos contra material nuclear (p. ex., **hidralazina**).

rim), causada, particularmente mas não exclusivamente, por reações de hipersensibilidade do tipo III. A enorme gama de anticorpos direcionados contra componentes “próprios” foi chamada de “tempestade autoimune”. Os anticorpos reagem com determinantes compartilhados por muitas moléculas, como, por exemplo, o componente fosfodiéster do DNA, RNA

e fosfolípidos. No lúpus eritematoso sistêmico induzido por fármacos, o imunógeno pode ser resultado da parte reativa do fármaco interagindo com o material nuclear, sendo comum a lesão às articulações e ao pulmão. Em geral, a condição se resolve quando se interrompe o tratamento com o fármaco agressor.

REFERÊNCIAS E LEITURA ADICIONAL

Reações adversas a fármacos

Aronson, J.K., Ferner, R.E., 2003. Joining the DoTS: a new approach to classifying adverse drug reactions. *Br. Med. J.* 327, 1222–1225. (*Descrição de RAFs em termos de dose, curso da duração e suscetibilidade*)

Pirmohamed, M., James, S., Meakin, S. et al., 2004. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18820 patients. *Br. Med. J.* 329, 15–19. (*Houve 1.225 internações hospitalares em decorrência de reações adversas provocadas por fármacos. A permanência média no leito foi de 8 dias, sendo responsável por 4% da capacidade hospitalar de leitos. O custo anual projetado é de £466 milhões (1.799,28 milhões de reais). A maioria das reações poderia ter sido evitada. Os fármacos normalmente implicados foram a aspirina e outros AINEs, os diuréticos e a varfarina; a reação mais comum foi o sangramento gastrointestinal*)

Rawlins, M.D., Thomson, J.W., 1985. Mechanisms of adverse drug reactions. In: Davies, D.M. (Ed.), *Textbook of adverse drug reactions*, third ed. Oxford University Press, Oxford, pp. 12–38. (*Classificação do tipo A/tipo B*)

Toxicidade dos fármacos: aspectos gerais e mecanicistas

Bhogal, N., Grindon, C., Combes, R., Balls, M., 2005. Toxicity testing: creating a revolution based on new technologies. *Trends Biotechnol.* 23, 299–307. (*Revê o valor atual e provavelmente futuro das novas tecnologias em relação ao exame toxicológico*)

Bremer, S., Hartung, T., 2004. The use of embryonic stem cells for regulatory developmental toxicity testing in vitro—the current status of test development. *Curr. Pharm. Des.* 10, 2733–2747. (*Resume os requisitos para um teste de embriotoxicidade in vitro necessário para desenvolver um teste de toxicidade regulador*)

Parng, C., 2005. In vivo zebrafish assays for toxicity testing. *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.* 8, 100–106. (*O rastreamento eficaz in vivo da toxicidade no início do desenvolvimento pode reduzir o número de compostos que evoluem para testes de fase avançada, realizados com animais, que são laboriosos e dispendiosos. O peixe transparente zebra fish proporciona acessibilidade aos órgãos, tecidos e até às células de seu corpo e tem surgido como um modelo de organismo para os testes de toxicidade. Os exames diretos in vivo com o zebra fish (peixe listrado) podem servir como etapa intermediária entre os testes com células e aqueles realizados com mamíferos, agilizando assim o tempo necessário para o desenvolvimento de fármacos*)

Pirmohamed, M., 2003. Drug-induced apoptosis: clinical significance. *Drug Metab. Rev.* 35, 24–24; 48 (Suppl. 1).

Pirmohamed, M., 2004. Role of the immune system in idiosyncratic drug reactions. *Drug Metab. Rev.* 36, 29–29; 58 (Suppl. 1).

Timbrell, J.A., 2009. *Principles of biochemical toxicity*. Informa Healthcare, New York.

Uetrecht, J., 2003. Screening for the potential of a drug candidate to cause idiosyncratic drug reactions. *Drug Discov. Today* 8, 832–837. (*Destaca as atuais hipóteses mecanicistas das reações farmacológicas idiossincráticas e discute os rumos futuros do desenvolvimento de testes preditivos melhores*)

Walker, D.K., 2004. The use of pharmacokinetic and pharmacodynamic data in the assessment of drug safety in early drug development. *Br. J. Clin. Pharm.* 58, 601–608. (*O perfil farmacocinético é um fator importante na avaliação da segurança durante o desenvolvimento inicial dos fármacos, especialmente em relação a parâmetros de segurança como o prolongamento do intervalo QT, condição na qual as concentrações plasmáticas livres são preditivas; já existem procedimentos que permitem essa avaliação com microdoses – são discutidas algumas potenciais limitações*)

Toxicidade dos fármacos: carcinogênese, teratogênese

Briggs, G.G., Freeman, R.K., Yaffe, S.J., 2008. *Drugs in pregnancy and lactation*, eighth ed. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia. (*Guia de referência inestimável sobre os riscos fetais e neonatais destinado a médicos que cuidam de mulheres grávidas*)

Collins, M.D., Mayo, G.E., 1999. Teratology of retinoids. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 39, 399–430. (*Resume os princípios da teratologia aplicáveis aos retinoides e descreve a transdução de sinais dos retinoides e a toxicinética*)

Foot, R.H., Carney, E.W., 2000. The rabbit as a model for reproductive and developmental toxicity studies. *Reprod. Toxicol.* 14, 477–493. (*Discute o uso do coelho nos estudos da toxicidade dos fármacos para o desenvolvimento e nos estudos da teratologia*)

Knobloch, J., Reimann, K., Klotz, L.-O., Rütter, U., 2008. Thalidomide resistance is based on the capacity of the glutathione-dependent antioxidant defense. *Mol. Pharm.* 5, 1138–1144.

Sjöström, H., Nilsson, R., 1972. *Thalidomide and the power of the drug companies*. Penguin Books, London.

Toxicidade dos fármacos: envolvimento de órgãos

Murray, M.C., Brater, D.C., 1993. Renal toxicity of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 33, 435–465.

Park, B.K., Kitteringham, N.R., Maggs, J.L., et al., 2005. The role of metabolic activation in drug-induced hepatotoxicity. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 45, 177–202. (*Revê as evidências de formação de metabólitos reativos a partir de fármacos hepatotóxicos, como o paracetamol, o tamoxifeno, o diclofenaco e a troglitazona, e as atuais hipóteses de como esse processo leva à lesão hepática*)

Ritter, J.M., Harding, I., Warren, J.B., 2009. Precaution, cyclooxygenase inhibition, and cardiovascular risk. *Trends Pharmacol. Sci.* 30, 503–514.

Svensson, C.K., Cowen, E.W., Gaspari, A.A., 2001. Cutaneous drug reactions. *Pharmacol. Rev.* 53, 357–380. (*Trata da epidemiologia, da morfologia clínica e dos mecanismos. Avalia o atual conhecimento de quatro tipos de reação farmacológica cutânea: a reação imunológica do tipo imediato, a reação imunológica do tipo retardado, a fotossensibilidade e a autoimune. Também revê o papel da infecção viral como fator predisponente*)

Valentin, J.-P., 2010. Reducing QT liability and proarrhythmic risk in drug discovery and development. *Br. J. Pharmacol.* 159, 5–11. (*Veja mais acompanhando artigos desta seção temática sobre segurança em QT*)

Fármacos e substâncias relacionados com o estilo de vida e com o esporte

CONSIDERAÇÕES GERAIS

O termo **fármacos relacionados com o estilo de vida** (*lifestyle drugs*, em inglês) refere-se a um grupo eclético de fármacos ou substâncias usados com finalidades não medicamentosas. A categoria inclui substâncias de abuso, substâncias empregadas para melhorar o desempenho atlético e aquelas com finalidades cosméticas ou por motivos puramente sociais. Álcool, nicotina e várias outras substâncias de abuso são abrangidos no Capítulo 48. Muitos fármacos relacionados com o estilo de vida são também usados como agentes terapêuticos convencionais e sua farmacologia está comentada em outras partes deste livro. Neste capítulo, apresentamos um resumo geral das classes de fármacos e substâncias utilizadas com finalidades não médicas e discutimos alguns dos problemas sociais e médico-legais associados ao uso crescente delas. As substâncias oficialmente proibidas, destinadas a melhorar o desempenho no esporte, representam uma categoria especial de fármacos/substâncias/drogas ligados ao estilo de vida. De novo, uma ampla gama de agentes usados com tal finalidade, bem como suas propriedades farmacológicas, está descrita em outros capítulos. Aqui, discutiremos questões específicas relacionadas com o seu uso em esportes de competição.

O QUE É UM FÁRMACO OU SUBSTÂNCIA RELACIONADO COM O ESTILO DE VIDA?

O termo *fármaco relacionado com o estilo de vida* é de origem relativamente recente e não está definido de maneira precisa. A definição mais aceita refere-se a um agente ou fármaco¹ usado para satisfazer uma aspiração ou um objetivo não relacionado com a saúde. Exemplos incluem o uso do anti-hipertensivo **minoxidil** para tratar a calvície e da **sildenafil** para tratar dificuldades de ereção na ausência de doença subjacente. Os contraceptivos orais, que claramente estão no domínio da Medicina de fato, poderiam ser considerados fármacos do estilo de vida. O termo é usado também para descrever fármacos utilizados para tratar “doenças relacionadas com o estilo de vida”, ou seja, doenças que surgem em decorrência de “escolhas do estilo de vida”, como tabagismo, alcoolismo ou obesidade, e há muitas outras vertentes de significado. Algumas incluem ainda nessa categoria suplementos alimentares e outras formulações usadas pelo público em geral por escolha própria, mesmo na ausência de evidências concretas de sua efetividade.

¹Utilizamos os termos “droga” e “medicamento ou fármaco” alternadamente neste capítulo com propósitos de discussão e classificação.

CLASSIFICAÇÃO DE FÁRMACOS OU SUBSTÂNCIAS RELACIONADOS COM O ESTILO DE VIDA

Classificar todas as substâncias e fármacos que se encaixariam nessa categoria relacionada com o estilo de vida e oferecer uma definição padrão aceita por todos é, portanto, tarefa difícil, e representa um atalho na classificação farmacológica usada ao longo de todo este livro. O esquema de classificação resumido na Tabela 58.1 baseia-se no trabalho de Gilbert *et al.* (2000) e Young (2003). Este esquema abrange substâncias que têm sido usadas como opções relacionadas com o estilo de vida com base em precedentes históricos, tais como os contraceptivos orais, bem como agentes usados para tratar doenças potencialmente debilitantes ligadas ao estilo de vida, como o vício em tabaco (p. ex., **bupropiona**). Inclui, ainda, substâncias, como **caféina** e **álcool**, consumidas em massa no mundo inteiro, e fármacos e substâncias de abuso, como a **cocaína**, e também suplementos nutricionais. Particularmente controversos são os fármacos destinados a aumentar o desempenho intelectual, como a **modafinila** e o **metilfenidato** (Cap. 47), que estão ganhando força como um caminho para o sucesso acadêmico.²

As substâncias podem, com o tempo, passar da categoria de uso associada ao “estilo de vida” para o “ramo principal” da Medicina. A **atropina** (Cap. 13), por exemplo, era usada inicialmente como auxílio cosmético, com base na sua capacidade de dilatar as pupilas. A cocaína foi descrita pela primeira vez como substância relacionada com o estilo de vida e era usada pelos índios da América do Sul. Os primeiros exploradores comentaram que a substância “saciava a fome, dava forças aos cansados e exaustos e fazia com que os infelizes esquecessem seus sofrimentos”. Posteriormente assimilada pela Medicina europeia como anestésico local (Cap. 42), a cocaína volta hoje a seu *status* de fármaco relacionado com o estilo de vida e, infelizmente, tornou-se um pilar de uma indústria internacional de drogas multimilionária e ilegal. A **Cannabis** (maconha) é outro bom exemplo de um fármaco que foi considerado (no Ocidente, pelo menos) como meramente recreativo, mas hoje (como **tetra-hidrocanabinol**) está sendo estudada em ensaios clínicos para aliviar dor e náuseas crônicas (Caps. 18 e 48).

Várias das substâncias relacionadas com o estilo de vida amplamente usadas consistem em produtos naturais (p. ex., extratos de **ginkgo**, melatonina, erva de São João e extratos de cinchona), cuja fabricação e venda em geral não são controladas por entidades reguladoras.³ Sua composição é, portanto, altamente variável, e sua eficácia e segurança muitas vezes não são testadas de forma adequada. Diversas delas contêm subs-

²Fármacos com a intenção de oferecer vantagem competitiva em um esporte são, obviamente, considerados ilegais, banidos e policiados minuciosamente. Chegará um momento no qual a administração de fármacos visando melhorar a avaliação do desempenho será ilegal, com métodos de vigilância e sanções similares? Para uma discussão desse campo ético minado, veja Bostrom & Sandberg (2009).

³Na verdade, seria mais preciso referir-se a *usos de acordo com o estilo de vida* para drogas e medicamentos em vez de classificar esses agentes separadamente. Os conceitos estão mudando. No Reino Unido, a Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency possui um Comitê de Aconselhamento de Fitoterápicos.

Tabela 58.1 Drogas, fármacos e substâncias relacionadas com o estilo de vida, excluindo substâncias no esporte

Categoria	Exemplo(s)	Uso clínico primário	Uso do “estilo de vida”	Capítulo
Medicações aprovadas para indicações específicas, mas que podem também ser usadas para outras finalidades do “estilo de vida”	Sildenafil	Disfunção erétil	Disfunção erétil	34
	Contraceptivos orais	Evitar a concepção	Evitar a concepção	34
	Orlistate	Obesidade	Perda de peso	31
	Sibutramina	Anorexígeno	Perda de peso	31
	Bupropiona	Tratar o vício em nicotina	Tratar o vício em nicotina	43
	Metadona	Tratar o vício em opiáceo	Tratar o vício em opiáceo	41
Medicações aprovadas para indicações específicas, mas que também podem ser usadas para satisfazer “opções do estilo de vida” ou para tratar “doenças do estilo de vida”	Minoxidil	Hipertensão	Novo crescimento de cabelo	22
	Metilfenidato	Transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH)	Melhorar o desempenho acadêmico	47
	Modafinila	Tratamento do TDAH	Reforço cognitivo	47
	Opiáceos	Analgesia	Uso “recreativo”	41
Substâncias que têm pouco ou nenhum uso clínico corrente, mas se encaixam na categoria de estilo de vida	Álcool	Nenhum	Uso disseminado como componente de bebidas	48
	Toxina botulínica	Alívio de espasmo muscular	Alterações cosméticas	13
	Cafeína	Tratamento da enxaqueca	Uso disseminado como componente de bebidas	47
	<i>Cannabis</i>	Tratamento da dor crônica e, possivelmente, espasmo muscular	Uso “recreativo”	18, 48
Drogas (geralmente ilegais) sem nenhuma utilidade clínica, mas usadas para satisfazer necessidades do estilo de vida	Metilenodioximetanfetamina (MDMA, <i>ecstasy</i>)	Nenhum	Uso “recreativo”	47
	Tabaco (nicotina)	Adesivos para vício em tabaco	Uso “recreativo”	48
	Cocaína (algumas formulações)	Anestesia local (francamente obsoleta)	Uso “recreativo”	42
Produtos naturais, na maioria não regulamentados, com alegados efeitos (frequentemente anedóticos e infundados), mas que costumam servir para satisfazer necessidades ou desejos do estilo de vida	Óleos de peixes	Suplemento nutricional fraco	Uso disseminado para diversas condições	—
	Ácido ascórbico	Suplemento nutricional fraco	Uso disseminado para diversas condições	—
	Melatonina	Nenhum	Uso disseminado para diversas condições	—
	Numerosas preparações fitoterápicas	Nenhum	Uso disseminado para diversas condições	—

(Depois de Gilbert *et al.* 2000 e Young 2003.)

tâncias ativas que, assim como as substâncias sintéticas, podem produzir tanto efeitos adversos quanto benéficos.

SUBSTÂNCIAS USADAS NO ESPORTE

O uso de substâncias para melhorar o desempenho esportivo⁴ é algo muito disseminado, embora oficialmente proibido. A World Anti-Doping Agency (Agência Mundial Antidoping, [http://www.wada-ama.org]), em parte criada como resposta a alguns casos de elevado perfil de dopagem e morte induzidas por substâncias entre atletas, publica uma lista atualizada anualmente de substâncias proibidas que não podem ser usadas por atletas, dentro ou fora das competições. Os testes *antidoping* têm como base fundamental a análise de amostras de sangue ou urina de acordo com protocolos rigorosamente definidos. As análises químicas, baseadas principalmente em cromatografia gasosa/espectrometria de massa ou técnicas de imunoensaio, precisam ser realizadas por laboratórios aprovados.

⁴Alguns desses fármacos são “legitimamente” utilizados pelos militares para melhorar a eficácia no campo de batalha.

A Tabela 58.2 resume as principais classes de substâncias cujo uso é proibido no esporte. Os atletas podem ser facilmente persuadidos a acreditar no potencial de uma ampla gama de substâncias usadas para aumentar suas possibilidades de vitória, mas é preciso enfatizar que em pouquíssimos casos há ensaios controlados demonstrando que as substâncias de fato melhoram o desempenho esportivo entre atletas treinados; na verdade, muitos desses ensaios provaram-se negativos. Entretanto, pequenas melhoras no desempenho (em geral 1% ou menos), difíceis até de serem medidas experimentalmente, fazem a diferença entre a vitória e a derrota, e os instintos competitivos dos atletas e de seus treinadores costumam pesar mais do que as evidências científicas.

A seguir, oferecemos um breve resumo de algumas das substâncias mais importantes de uso comum. Para obter uma cobertura mais ampla e completa, consulte a British Medical Association (2002) e Mottram (2005).

ESTERÓIDES ANABOLIZANTES

Os esteroides anabolizantes (Cap. 34) incluem um grande grupo de substâncias com efeitos semelhantes à testosterona,

Tabela 58.2 Substâncias usadas no esporte

Classe da substância	Exemplo(s)	Efeitos	Deteção	Observações
Agentes anabolizantes	Esteroides androgênicos (testosterona, nandrolona e muitas outras; Cap. 34)	Aumentam o desenvolvimento muscular. Aumenta a agressividade e a competitividade Efeitos adversos graves a longo prazo (veja texto)	Amostras de urina ou sangue	Muitos são hormônios endógenos; por isso, são necessários resultados significativamente acima da faixa normal A gonadotrofina coriônica humana, às vezes, é usada para aumentar a secreção de andrógeno
	Clembuterol (Cap. 14)	Ação anabólica e agonista combinada nos receptores β_2 -adrenérgicos, pode aumentar a força muscular		
Hormônios e substâncias relacionadas	Eritropoetina (Cap. 22)	Aumentam a formação de eritrócitos e, consequentemente, aumentam o transporte de oxigênio. Aumento na viscosidade do sangue causa hipertensão, risco de derrame e crise cardíaca aguda. Usados principalmente para aumentar a resistência esportiva ^a	A meia-vida plasmática é curta; assim, a detecção é difícil	Uso de outros marcadores plasmáticos indica que a administração de eritropoetina pode ser possível
	Hormônio do crescimento humano (Cap. 32)	Aumenta a massa corporal magra e reduz a gordura. Pode acelerar a recuperação de lesões teciduais. Causa hipertrofia cardíaca, acromegalia, lesão hepática e, aumento no risco de desenvolvimento de câncer	Amostras de sangue	É difícil distinguir o fator de crescimento humano endógeno (altamente variável) do exógeno
	Insulina (Cap. 30)	Às vezes usada (com glicose para evitar hipoglicemia) para promover a captura de glicose e a produção de energia no músculo. Provavelmente ineficaz em melhorar o desempenho	Amostras de plasma	—
Agonistas β_2 -adrenérgicos	Salbutamol outros (Cap. 14)	Usados por corredores, ciclistas, nadadores etc. para aumentar a captura de oxigênio (por broncodilatação) e a função cardíaca. Estudos controlados não mostram melhora no desempenho	Amostras de urina	—
Antagonistas β -adrenérgicos	Propranolol etc. (Cap. 14)	Usados para reduzir tremor e ansiedade em esportes "de precisão" (p. ex., tiro, ginástica, mergulho)	Amostras de urina	Não estão banidos na maioria dos esportes nos quais eles realmente prejudicam o desempenho
"Estimulantes"	Efedrina e derivados Anfetaminas, cocaína, cafeína (Cap. 47)	Muitos ensaios mostram pequeno aumento na força muscular e no desempenho em eventos de menor resistência (corrida, natação, eventos de campo etc.)	Amostras de urina	O grupo mais amplamente usado, em conjunto com esteroides anabolizantes
Diuréticos	Tiazidas, furosemida	Usados principalmente para rápida perda de peso antes da pesagem Também mascaram a presença de outros agentes na urina por diluição	Amostras de urina	—
Analgésicos narcóticos	Codeína, morfina etc. (Cap. 41)	Usados para mascarar a dor associada a lesões	Amostras de urina	—

^a"Doping sanguíneo" (remoção de 1 a 2 litros de sangue antes, seguida por retransusão imediatamente antes da competição) tem um efeito similar e é até mais difícil de detectar.

Substâncias relacionadas com o estilo de vida



- Abrangem um grupo de fármacos e substâncias usados basicamente por motivos não médicos. Deveriam ser denominados mais corretamente de “usos no estilo de vida”.
- Incluem medicamentos prescritos, como a **sildenafil**, substâncias, como o **álcool** e a **cafeína**, esteroides “planejados” e diversos compostos nutricionais.
- Estão ligadas ao conceito de “não doença”.
- São um setor em crescimento do mercado farmacêutico.
- Em geral, são levadas à atenção do consumidor pela Internet e pela propaganda direta das mesmas.

com cerca de 50 substâncias conhecidas na lista de proibições. Novos derivados químicos (“esteroides planejados”), como a **tetra-hidrogestrinona** (THG), foram desenvolvidos e oferecidos de forma ilícita aos atletas, o que representa um problema contínuo para as autoridades encarregadas de detectá-los e identificá-los. Outro problema é que algumas substâncias em uso são endógenas ou o são seus metabólitos, o que dificulta provar que a substância foi administrada ilegalmente. Técnicas de comparação isotópica, com base no fato de que esteroides endógenos e exógenos têm relações de $^{12}\text{C}:^{13}\text{C}$ discretamente diferentes, podem permitir distingui-los analiticamente.

Os esteroides anabolizantes produzem efeitos a longo prazo e habitualmente são usados durante o treinamento, não durante as competições, de maneira que é preciso realizar os testes fora das provas.

Embora os esteroides anabolizantes, quando administrados em combinação com o treinamento e a ingestão elevada de proteínas, sem dúvida aumentem a massa muscular e o peso corporal, há poucas evidências de que promovam o aumento da força muscular além dos efeitos do treinamento ou melhorem o desempenho esportivo. Por outro lado, essas substâncias apresentam efeitos graves a longo prazo, incluindo infertilidade masculina, masculinização da mulher, tumores hepáticos e renais, hipertensão e aumento do risco cardiovascular; já nos adolescentes, ocorre maturação esquelética prematura, com parada irreversível do crescimento. Os esteroides anabolizantes produzem sensação de bem-estar físico e aumento da agressividade, às vezes progredindo para a psicose de fato. É comum haver depressão se o indivíduo interrompe abruptamente o uso dessas substâncias, levando, por vezes, a problemas psiquiátricos no longo prazo.

Ocembuterol, um antagonista dos receptores β -adrenérgicos (Cap. 14), passou a ser usado recentemente por atletas. Por meio de um mecanismo de ação desconhecido, o clembuterol produz efeitos anabólicos semelhantes aos dos esteroides androgênicos, aparentemente com poucos efeitos adversos. Pode ser detectado na urina e seu uso está proibido no esporte.

HORMÔNIO DO CRESCIMENTO HUMANO

O **hormônio do crescimento humano** (hGH; Cap. 32) passou a ser usado por atletas a partir da disponibilidade da forma recombinante de hGH, empregado para tratar alterações endócrinas. O agente precisa ser administrado por injeção e seus efeitos parecem semelhantes aos dos esteroides anabolizantes. Há relatos de que o hGH produz sensação semelhante de bem-estar, muito embora sem a agressividade e as mudanças subsequentes no desenvolvimento e comportamento sexual. A substância aumenta a massa corporal magra e reduz a gordura corporal, mas seus efeitos na força muscular e no desempenho atlético não estão claros. Alega-se que a substância aumenta a taxa de recuperação de lesões teciduais, permitindo rotinas de treinamento mais intensivas.

O principal efeito adverso do hGH é o desenvolvimento de acromegalia, causando crescimento excessivo da mandíbula e espessamento dos dedos (Cap. 32), podendo ainda ocasionar hipertrofia cardíaca e cardiomiopatia e, possivelmente, risco maior de desenvolvimento de câncer.

É difícil detectar a administração de hGH porque a secreção fisiológica é pulsátil, de maneira que as concentrações plasmáticas variam muito. A meia-vida plasmática é curta (20-30 min) e apenas quantidades mínimas da substância são eliminadas na urina. Entretanto, o hGH secretado consiste em três isoformas de peso molecular diverso, enquanto o hGH recombinante contém apenas uma, permitindo, portanto, medir quantidades relativas das isoformas para detectar o material exógeno.

O hormônio do crescimento age, em parte, liberando fator de crescimento insulina-símile do fígado, e o próprio fator de crescimento insulina-símile está começando a ser usado pelos atletas.

Um outro hormônio, a eritropoetina, que aumenta a produção de eritrócitos (Cap. 25), é administrado por injeção durante dias ou semanas para elevar a contagem de eritrócitos e, assim, a capacidade transportadora de O_2 do sangue. O desenvolvimento da eritropoetina recombinante tornou a substância amplamente disponível e é difícil detectar seu uso. A substância acarreta risco de doença neurológica e trombose.

SUBSTÂNCIAS ESTIMULANTES

As principais substâncias desse tipo usadas pelos atletas e oficialmente proibidas são a **efedrina** e a **metilefedrina**; diversas anfetaminas e fármacos semelhantes, como **fenfluramina** e **metilfenidato**,⁵ cocaína; e uma variedade de outros estimulantes do SNC, como **niquetamida**, **amifenazol** e **estricnina** (Cap. 47). A cafeína também é usada: alguns “energéticos” comercialmente disponíveis contêm taurina e cafeína. Entretanto, a taurina é agonista da glicina e dos receptores GABA_A extrassinápticos (Cap. 38). Portanto, seus efeitos no cérebro provavelmente são inibitórios, e não estimulantes. Nesse caso, a taurina pode ser responsável pelo efeito de queda pós-energético que é vivenciado desde que o efeito estimulante da cafeína tenha cessado.

Em contraste com os esteroides, alguns ensaios mostraram que essas substâncias melhoram o desempenho em eventos como corridas de curta distância e velocidade (“tiro inicial”) e levantamento de peso, e, sob condições experimentais, aumentam a força muscular e reduzem a fadiga muscular de forma acentuada. É provável que o efeito psicológico dos estimulantes seja mais relevante que os efeitos fisiológicos. Curiosamente, a cafeína parece ser mais efetiva de maneira consistente na melhora do desempenho muscular do que outros estimulantes mais potentes.

Já ocorreram muitos óbitos entre atletas que usavam agentes anfetamina e efedrina-símile em eventos de resistência. As principais causas desses óbitos são insuficiência coronariana associada à hipertensão; hipertermia associada à vasoconstrição cutânea; e desidratação.

CONCLUSÃO

O recente debate a respeito das substâncias relacionadas com o estilo de vida é apenas um aspecto da questão histórica e mais ampla do que constitui “doença” e até que ponto a ciência médica deve ir, na tentativa de aliviar o sofrimento humano e a disfunção na ausência de alteração patológica ou, de maneira diferente, satisfazer as necessidades e aspirações de indivíduos sadios. A discussão desses temas vai além do escopo deste livro, mas pode ser encontrada em artigos citados no final deste capítulo (Smith, 2002).

⁵Também utilizado para melhorar o desempenho acadêmico!

Substâncias no esporte



- Muitas substâncias de diferentes tipos são usadas comumente por atletas com o objetivo de melhorar o desempenho na competição.
- Os principais tipos usados são:
 - *agentes anabolizantes*, sobretudo esteroides andrógenos e **clembuterol**
 - hormônios, particularmente eritropoetina e hormônio do crescimento humano
 - *estimulantes*, principalmente derivados de **anfetamina** e **efedrina** e a **cafeína**
 - *antagonistas dos receptores β -adrenérgicos*, para reduzir a ansiedade e tremores em "esportes de precisão".
- O uso de substâncias no esporte é oficialmente proibido — na maioria dos casos, dentro e fora das competições.
- A detecção depende basicamente da análise da substância ou de seus metabólitos em amostras de urina ou sangue. É difícil detectar o abuso de hormônios endógenos, como eritropoetina, hormônio do crescimento e testosterona.
- Ensaios controlados mostraram basicamente que as substâncias não produzem melhora no desempenho esportivo. Os agentes anabolizantes aumentam o peso corporal e o volume muscular sem aumentar claramente a força. O efeito dos estimulantes é psicológico e não fisiológico.

Há diversas razões que explicam porque o fenômeno "substâncias relacionadas com o estilo de vida" — não importa como optamos por defini-las — é uma preocupação crescente. A maior disponibilidade de informações a respeito das doenças na Internet, bem como a propaganda direta da indústria farmacêutica ao público, que ocorre em alguns países, assegura que a demanda permaneça intensa e que o setor farmacêutico sem dúvida desenvolva mais agentes desse tipo. A poderosa influência dos pacientes que defendem particularmente esses agentes, a despeito dos custos em potencial ou da utilidade comprovada, está causando grandes problemas para as entidades reguladoras de medicamentos, substâncias e drogas e para os que estabelecem prioridades de saúde para os sistemas de Medicina social subsidiados pelo governo. A utilização de substâncias que melhoram a memória de curto prazo para tratar pacientes com demência (Cap. 39) geralmente é vista como desejável (embora as substâncias atuais sejam pouco eficazes). A extensão do uso de substâncias existentes e futuras para crianças e estudantes sadios com o objetivo de oferecer uma vantagem competitiva nas avaliações é muito mais controversa. Mais para frente será a prospecção de substâncias que retardam a senescência e prolongam a vida — outro campo minado social e ético em um mundo superpovoado.

Do ponto de vista farmacológico, é razoável dizer que o uso de substâncias que melhoram o desempenho esportivo acarreta muitos riscos e é de eficácia muito duvidosa. Sua crescente prevalência reflete muitas das mesmas pressões que levam à introdução das substâncias relacionadas com o estilo de vida, notadamente o desejo de melhorar atributos humanos que não estejam comprometidos por doença, agregado à desconsideração das evidências científicas relacionadas com a eficácia e o risco.

REFERÊNCIAS E LEITURA ADICIONAL

Fármacos e substâncias relacionados ao estilo de vida e leitura genérica

- Atkinson, T., 2002. Lifestyle drug market booming. *Nat. Med.* 8, 909. (Comentários interessantes sobre o custo financeiro dessa área)
- Bostrom, N., Sandberg, A., 2009. Cognitive enhancement: methods, ethics, regulatory challenges. *Sci. Eng. Ethics* 15, 343–349. (Discussão interessante de um problema complexo, que em breve terá de ser enfrentado)
- Flower, R.J., 2004. Lifestyle drugs: pharmacology and the social agenda. *Trends Pharmacol. Sci.* 25, 182–185. (Revisão acessível que amplia alguns dos temas levantados nesse capítulo)
- Gilbert, D., Walley, T., New, B., 2000. Lifestyle medicines. *BMJ* 321, 1341–1344. (Revisão curta, porém centrada, que trata principalmente das implicações clínicas do fenômeno da "Medicina do estilo de vida")
- Lexchin, J., 2001. Lifestyle drugs: issues for debate. *CMAJ* 164, 1449–1451. (Excelente revisão que realça muitos temas importantes)
- Smith, R., 2002. In search of 'non-disease'. *BMJ* 324, 883–885. (Uma peça fascinante e divertida que procura definir "saúde" e "doença". É mais complicado do que você pensa! Um admirável conhecimento para o debate de fármacos e substâncias ligados ao estilo de vida)
- Walley, T., 2002. Lifestyle medicines and the elderly. *Drugs Aging* 19, 163–168. (Excelente revisão de toda a área e sua importância para o tratamento do idoso)
- Young, S.N., 2003. Lifestyle drugs, mood, behaviour and cognition. *J. Psychiatry Neurosci.* 28, 87–89.

Substâncias no esporte

- Avois, L., Robinson, N., Saudan, C., et al., 2006. Central nervous system stimulants and sport practice. *Br. J. Sports Med.* 40 (Suppl. 1), 16–20. (Lida principalmente com o uso ilegal de estimulantes como a efedrina, anfetamina e cocaína no esporte. Destaca, em particular, os perigos do abuso)
- British Medical Association, 2002. *Drugs in sport: the pressure to perform.* BMJ Publications, London. (Abordagem útil de todo o tema)
- Catlin, D.H., Fitch, K.D., Ljungqvist, A., 2008. Medicine and science in the fight against doping in sport. *J. Intern. Med.* 264, 99–114. (Revisão muito interessante de toda a área e o estabelecimento das agências antidoping)
- Mottram, D.R. (Ed.), 2005. *Drugs in sport*, fourth ed. Routledge, London. (Descrição abrangente dos aspectos farmacológicos e reguladores dos fármacos no esporte, com uma discussão equilibrada das evidências relativas à eficácia e ao risco)
- Spedding, M., Spedding, C., 2008. Drugs in sport: a scientist-athlete's perspective: from ambition to neurochemistry. *Br. J. Pharmacol.* 154, 496–501. (Revisão bastante acessível escrita por dois irmãos, um deles atleta olímpico e o outro um farmacologista. Insights únicos. Altamente recomendada)

Produtos biofarmacêuticos e terapia gênica

59

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Neste capítulo revisamos o impacto de dois conceitos terapêuticos baseados nos nossos crescentes conhecimento e capacidade de manipular os genes. Produtos biofarmacêuticos são o termo guarda-chuva aplicado ao uso de ácidos nucleicos ou de proteínas e antibióticos “fabricados” na medicina, enquanto *tratamento com genes* refere-se especificamente às tentativas de usar aqueles ácidos nucleicos para reprogramar as células no sentido de evitar, aliviar ou curar doenças. Dos dois, o primeiro já foi comprovado na clínica, enquanto o último ainda não levou a produtos licenciados,¹ embora existam muitos ensaios em andamento e alguns sucessos convincentes. Está claro que, superadas as dificuldades técnicas residuais, ele parece muito promissor. Além de introduzir os conceitos centrais neste capítulo, levamos em conta os significativos problemas técnicos associados a esses tratamentos, discutimos temas relativos à segurança e revisamos o progresso feito até o momento.

INTRODUÇÃO

A “revolução da biologia molecular”, que tem suas raízes na descoberta da estrutura do DNA, nos anos 1950, e os avanços na biologia celular, que seguiram sua trilha, nos permitiram a capacidade para manipular material genético das células, de modo útil para as práticas terapêuticas. A noção sedutora de que um gene de interesse possa ser isolado e preparado para ser expresso *in vitro* e gerar proteínas úteis que não poderiam ser preparadas de forma sintética ou, de modo mais audacioso, que um gene poderia ser introduzido diretamente *in vivo* e ser persuadido a sintetizar algum componente celular crucial, acelerou em muito a velocidade das pesquisas nesse campo.

A biofarmacêutica (considerada para os propósitos deste capítulo para englobar as proteínas fabricadas geneticamente e os anticorpos monoclonais) é uma parte já bem conhecida do tratamento, e encontramos alguma coisa dela em outras páginas deste livro (ver, por exemplo, anticorpos antifator de necrose tumoral [FNT], no Cap. 26). Há, ainda, muitos problemas a serem superados nesta área, e o menor deles não é o custo da fabricação; porém, a tecnologia está estabelecida e amadurecendo com rapidez. Revendo o assunto em 2004, Walsh observou que cerca de 140 produtos biofarmacêuticos haviam sido liberados no mundo no ano anterior e que 250 milhões de pacientes estavam recebendo esses produtos ao custo de, mais ou menos, 30 bilhões de dólares.²

¹Pelo menos não nos países ocidentais. Um produto de terapia gênica foi licenciado na China em 2003.

²Biofármacos compreendem atualmente cerca de 25% dos novos fármacos aprovados.

Embora os mesmos conceitos básicos e tecnologias estejam por trás de ambos os estudos, o tratamento com genes é o desafio mais importante. Entretanto, a ideia tem tal apelo, que vastos recursos (tanto públicos quanto privados) têm sido destinados para seu desenvolvimento. Há vários motivos para esse apelo. Primeiro, o enfoque oferece potencial para cura radical de doenças causadas por um único gene, tais como a *fibrose cística* e as *hemoglobinopatias*, que são coletivamente responsáveis por muito sofrimento em todo o mundo. Segundo, muitas outras situações mais comuns, incluindo doenças malignas, neurodegenerativas e infecciosas, apresentam importante componente genético. O tratamento convencional dessas alterações é, como os leitores deste livro poderão verificar, o mais inadequado possível, de forma que a promessa de alguma atuação inteiramente nova tem enorme atrativo. Por fim, a capacidade para controlar a expressão dos genes poderia revolucionar o tratamento das doenças nas quais não haja componente genético algum.

Os gurus são enfáticos em afirmar que “a parte conceitual da revolução do tratamento com genes já ocorreu...” — assim, onde estão os tratamentos? O problema, é claro, está nos detalhes; e, neste caso, nos seguintes:

- *farmacocinética*: oferta do gene às células-alvo apropriadas (especialmente no SNC)
- *farmacodinâmica*: expressão controlada do gene em questão
- *segurança*
- *eficácia clínica e aplicabilidade a longo prazo*.

Porém, talvez o obstáculo mais crucial esteja no problema da oferta; aqui, a moderna virologia ajudou com técnicas emprestadas dos vírus que podem ser usadas para introduzir ácidos nucleicos funcionais nas células dos mamíferos. O princípio é tão simples que qualquer leitor de folheto pode apreendê-lo, e as recompensas potenciais (humanitárias, científicas e comerciais) são tão grandes que levaram inevitavelmente a imensas expectativas e, talvez igual e inevitavelmente, à frustração pela falta de progresso prático.

Há consenso amplo de que a *barreira de Weismann*³ não deve ser quebrada, e, portanto, os testes com terapia gênica focaram-se nas células somáticas. Foi de comum acordo uma moratória das terapias, que tem a intenção de alterar o DNA das células germinativas, o que poderia influenciar as gerações futuras.

BIOFÁRMACOS

De início, consideraremos o uso das proteínas como agentes terapêuticos. É claro que isto, em si, não é ideia nova; a insulina, extraída de tecido pancreático animal (Cap. 30), e o hormônio do crescimento humano, extraído de hipófises de cadáveres humanos (Cap. 32), estiveram entre as primeiras proteínas terapêuticas a serem usadas e, por muitos anos, forneceram a única opção para o tratamento das alterações por deficiências hormonais. Entretanto, existiam problemas. Em primeiro lugar, dificuldades na extração e,

³Denominado conforme August Weismann (1834-1914), que formulou o conceito de que a herança utilize apenas células germinativas, e não somáticas.

decepcionantemente, baixos rendimentos. Em segundo lugar, no caso da insulina, a administração dos hormônios animais aos seres humanos poderia evocar resposta imunológica. Terceiro ponto, há sempre o perigo da transmissão de agentes infecciosos entre as espécies ou entre as pessoas. Isto foi destacado na década de 1970, quando casos de *doença de Creutzfeldt-Jakob* (Cap. 39) ocorreram em pacientes tratados com hormônio do crescimento obtido de cadáveres. Esse problema grave foi mais tarde relacionado com a contaminação das hipófises dos doadores com príons infecciosos (Cap. 39). O advento das técnicas de “engenharia genética” forneceu nova maneira de lidar com esses problemas perenes.

Produtos biofarmacêuticos e terapia gênica: definição e usos potenciais



- Os *biofármacos* incluem proteínas, anticorpos (e oligonucleotídeos) usados como fármacos:
 - os biofármacos de *primeira geração* são principalmente cópias de proteínas ou anticorpos endógenos produzidos pela tecnologia do DNA recombinante.
 - os biofármacos de *segunda geração* foram “fabricados” para melhorar o desempenho da proteína ou do anticorpo.
- Aplicações:
 - anticorpos monoclonais terapêuticos
 - hormônios recombinantes.
- A *terapia gênica* é a modificação genética das células para evitar, aliviar ou curar doenças.
- Aplicações potenciais:
 - cura radical de doenças produzidas por um único gene (p. ex., fibrose cística, hemoglobinopatias)
 - melhora de doenças com ou sem componente genético, incluindo muitas doenças malignas, neurodegenerativas e infecciosas.

PROTEÍNAS E POLIPETÍDEOS

Em geral, os biofármacos que estão hoje em uso são classificados como agentes de “primeira” ou de “segunda” geração. Os biofármacos de *primeira geração* são quase sempre cópias diretas de hormônios humanos ou de outras proteínas preparadas pela *transfecção* do gene humano para um *sistema de expressão* adequado (linhagem celular que produz a proteína com bom rendimento), colhendo e purificando a proteína recombinante produzida e usando-a como fármaco. O primeiro agente a ser produzido dessa maneira foi a insulina recombinante humana, em 1982.

Os biofármacos de *segunda geração* são aqueles que foram fabricados; ou o gene foi deliberadamente alterado antes da transfecção, de tal forma que a estrutura da proteína expressa esteja mudada, ou alguma modificação é feita nos produtos purificados terminais. Em geral, essas alterações são feitas para melhorar algum aspecto do perfil de atividade da proteína. Insulinas humanas concebidas para agir com mais rapidez ou por período mais prolongado estiveram entre os primeiros, nessa classe, a serem comercializados; a Tabela 59.1 contém outros exemplos. Os agentes de *terceira geração* são aqueles nos quais as proteínas são concebidas desde o início para desempenhar determinada função biológica. Essa tecnologia ainda está algo distante.

PROBLEMAS NA PRODUÇÃO

Há vários problemas associados à produção de qualquer tipo de proteína recombinante, e um dos mais importantes é a escolha do sistema de expressão. Muitas proteínas recombinantes são expressas em sistemas bacterianos (p. ex., *Escherichia coli*), que são úteis porque as culturas crescem com rapidez e, em geral, são fáceis de manipular. As desvantagens incluem o fato de que eles podem conter endotoxinas bacterianas, que precisam ser escrupulosamente removidas antes da administração aos pacientes, e que as células bacterianas não fazem o mesmo tipo de *processamento pós-tradução* (p. ex., glicosilação) que as células dos mamíferos. Isso pode criar problemas se a ação da proteína for crucialmente dependente dessa modificação. Para contornar esses problemas, células de mamíferos (p. ex., ovário de *hamster chinês*, CHO, em inglês) são usadas como sistemas de expressão, embora aqui o problema seja frequentemente de rendimento. Essas células requerem cultura mais cuidadosa, crescem com mais lentidão e a

Tabela 59.1 Alguns exemplos de biofármacos de “segunda geração”

Tipo de alteração	Proteína	Indicação	Razão para a alteração
Sequência alterada de aminoácidos	Insulina	Diabetes	Hormônio de ação mais rápida
	Análogo do ativador do plasminogênio tecidual	Trombólise	Meia-vida mais longa de circulação
	Análogo da interferona	Antiviral	Melhor atividade antiviral
	Análogo do fator VIII	Hemofilia	Molécula menor e melhor atividade
	Proteína de fusão da difteria	Linfoma de células T	Dirige a toxina para as células apropriadas
	toxina-interleucina 2		
Resíduos de carboidratos alterados	Proteína de fusão do receptor humano do fator de necrose tumoral-imunoglobulina G Fc	Doença reumatoide	Prolonga a meia-vida
Ligação covalente ao polietileno glicol	Enzima glicocerebrosidase	Doença de Gaucher	Promove a captura de fagócitos
	Análogo da eritropoietina	Anemia	Prolonga a meia-vida
	Interferona	Hepatite C	Prolonga a meia-vida
	Hormônio do crescimento humano	Acromegalia	Prolonga a meia-vida

Modificado de Walsh, 2004.

produção é menor, tudo contribuindo para o custo final do medicamento.

Há, entretanto, várias tecnologias emergentes que poderiam revolucionar o processo de produção. O uso de plantas para produzir as proteínas recombinantes atraiu considerável interesse (Daniell *et al.*, 2001 e Fischer *et al.*, 2004). Várias espécies mostraram-se promissoras, incluindo a planta do tabaco. Os genes humanos de interesse podem ser prontamente transfectados para a planta, usando-se o vírus do mosaico do tabaco como vetor; a produção cresce rapidamente (rende muita *biomassa*) e oferece várias outras vantagens. Porém, a atenção foi também focalizada nas plantas comestíveis, como a alface e as bananas. A vantagem aqui é que algumas proteínas ativas oralmente, como as vacinas, expressas na planta, poderiam ser consumidas diretamente, sem a necessidade de purificação prévia. Várias proteínas já foram produzidas nas plantas, e algumas estão em estágio avançado de ensaio clínico.

Outra tecnologia que poderia aumentar expressivamente o rendimento das proteínas recombinantes humanas é o uso de gado transgênico. Uma vaca leiteira pode produzir cerca de 10.000 litros de leite por ano, e as proteínas recombinantes introduzidas no genoma, sob controle dos promotores que regulam as outras proteínas do leite, podem, ainda, gerar rendimentos tão grandes quanto 1 g/l (Brink *et al.*, 2000).

PROTEÍNAS FABRICADAS

Há várias maneiras pelas quais as proteínas podem ser alteradas antes da expressão. A alteração da sequência de nucleotídeos do gene que codifica a proteína em questão pode ser usada para trocar aminoácidos isolados ou, de fato, regiões inteiras da cadeia polipeptídica. Há boas razões pelas quais é vantajoso “fabricar” as proteínas antes da expressão:

1. Modificação das propriedades farmacocinéticas.
2. Geração de nova *fusão* ou de outras proteínas.
3. Redução da imunogenicidade, por exemplo, por *humanização*.

Quase sempre é vantajoso modificar as propriedades farmacocinéticas das proteínas recombinantes. As alterações na estrutura da insulina humana, por exemplo, forneceram aos diabéticos uma forma de hormônio que não se autoassocia durante o armazenamento, sendo assim de ação mais rápida e mais fácil de manipular. A meia-vida das proteínas no sangue pode ser frequentemente estendida pela *PEGilação* (Cap.10), a adição de polietilenoglicol à molécula. Esse aspecto da *engenharia pós-tradução* foi aplicado a alguns hormônios humanos, tais como o hormônio do crescimento recombinante, interferons e outros. O prolongamento da meia-vida não é apenas uma conveniência para os pacientes; ele também reduz o custo geral do tratamento, e os fatores econômicos são importantes na adoção desse tipo de terapia.

As proteínas fundidas compreendem duas ou mais proteínas fabricadas para serem expressas como uma única cadeia polipeptídica, às vezes unidas por um ligante mais curto. Um exemplo é o **etanercepte**, um anti-inflamatório usado no tratamento da artrite reumatoide e de outras afecções (Cap. 26). Ele consiste em um domínio de ligação do ligante tomado do receptor do fator de necrose tumoral, ligado ao domínio F_c de um anticorpo da imunoglobulina G humana. A parcela tardia aumenta sua persistência no sangue. A questão da redução da imunogenicidade através da bioengenharia será estudada mais adiante.

ANTICORPOS MONOCLONAIS

Embora os anticorpos sejam usados para conferir *imunidade passiva*, há várias desvantagens inerentes à sua produção e uso que limitam sua utilidade. Convencionalmente, os antissoros são produzidos a partir do sangue de seres

humanos imunizados (p. ex., para coletar o soro antitetânico) ou de animais imunizados com o antígeno em questão (p. ex., com toxinas bacterianas inativadas). Eles são convertidos em soro com níveis elevados de anticorpos específicos, que podem, então, ser usados clinicamente para neutralizar patógenos ou outras substâncias danosas no sangue do paciente.

Essas preparações contêm *anticorpos policlonais* — isto é, a mistura de anticorpos de todos os clones celulares plasmáticos que reagiram àquele antígeno em particular. A composição real e a eficácia deles variam com o tempo e, é óbvio, há limite para quanto plasma pode ser coletado de cada vez. A descoberta dos ganhadores do Prêmio Nobel, Milstein and Köhler, em 1975, do método de produção a partir de ratos imunizados de um *hibridoma* imortalizado, isto é, a fusão de um clone linfocítico particular com uma célula tumoral imortalizada, ofereceu, pela primeira vez, um método de produção de *anticorpos monoclonais*, compreendendo uma única espécie de um anticorpo definido em grande abundância *in vitro*. Como esses hibridomas eram imortais, a linhagem celular poderia ser mantida indefinidamente e expandida para qualquer densidade, preservando a integridade do produto.

Os anticorpos monoclonais podem ser classificados como reagentes de primeira ou de segunda geração, seguindo-se as linhagens similares às outras proteínas já relatadas antes. Os anticorpos monoclonais de primeira geração eram essencialmente monoclonais murinos (ou fragmentos deles), porém apresentaram vários inconvenientes. Como proteínas derivadas do rato, elas provocavam resposta imunológica em 50% a 75% de todos os receptores. Outros fatores limitantes eram a meia-vida curta na circulação e a incapacidade dos anticorpos do rato em ativar o complemento humano.

A maioria desses problemas foi contornada com a utilização de anticorpos monoclonais *quiméricos* ou *humanizados*. Esses dois termos referem-se ao grau até o qual os anticorpos monoclonais foram fabricados. A Figura 59.1 mostra como isso é feito: a molécula de anticorpo consiste em um domínio *constante* (F_c) e o domínio de *ligação do anticorpo* (Fab), com regiões *hipervariáveis* que reconhecem o, e se ligam ao antígeno em questão. Os genes dos monoclonais quiméricos são fabricados para conter o DNAC do domínio Fab murino acoplado às sequências do domínio F_c humano. Isto estende em muito (cerca de cinco vezes) a meia-vida plasmática e melhora a capacidade do anticorpo em ativar os mecanismos humanos de defesa. Um desenvolvimento adicional (e agora o enfoque preferido) é substituir tanto toda F_c quanto a região Fab com o equivalente humano, com exceção das regiões hipervariáveis, originando uma molécula que, por ser de natureza essencialmente humana, contém os locais de ligação do anticorpo do rato. O anticâncer monoclonal **herceptine** (**trastuzumabe**; Cap. 55) é um exemplo desse tipo de anticorpo útil sob o aspecto terapêutico, e alguns outros são apresentados na Tabela 59.2.

SEGURANÇA

Atualmente, estamos habituados com o conceito da utilização de proteínas terapêuticas, e muitos dos riscos associados com (por exemplo) a terapia anti-TNF são bem compreendidos (Cap. 26). Para a maioria, as proteínas terapêuticas não causam a gama de efeitos tóxicos encontrados com moléculas pequenas, discutidas no Capítulo 57, porém, ainda existem perigos reais.

Em 2006, no Reino Unido, por exemplo, um teste clínico de um novo anticorpo monoclonal (TGN 1412), desenhado para ativar as células T (Cap. 6), e, portanto, tratar a leucemia linfocítica de células B, mostrou-se completamente inadequado. Todos os seis indivíduos ficaram muito doentes

Tabela 59.2 Alguns anticorpos monoclonais terapêuticos de segunda geração

Anticorpo	Tipo	Alvo	Uso	Capítulos
Infliximabe	Mabe quimérico	Fator de necrose tumoral	Doença de Crohn, doença reumatoide	26
Adalimumabe	Mabe humanizado	Fator de necrose tumoral	Doença reumatoide	26
Etanercepte	Proteína de fusão	Fator de necrose tumoral	Doença reumatoide	26
Trastuzumabe	Mabe humanizado	Receptor do fator de crescimento epidérmico 2	Câncer de mama	55
Palivizumabe	Mabe humanizado	Vírus sincicial respiratório	Infecções respiratórias em crianças pequenas	—
Omalizumabe	Mabe humanizado	Imunoglobulina E	Asma mediada pela imunoglobulina E	27
Abatacepte	Proteína de fusão	Epítipo B7 presente nas células apresentadoras de antígeno	Doença reumatoide	26

Mabe, anticorpo monoclonal. Todos os anticorpos monoclonais terapêuticos terminam em “-mabe”, precedidos pela indicação da sua natureza: -umabe (humano), -omabe (camundongo), -ximabe (quimera), -zumabe (humanizado).
 Fonte: Walsh, 2004 e British National Formulary.

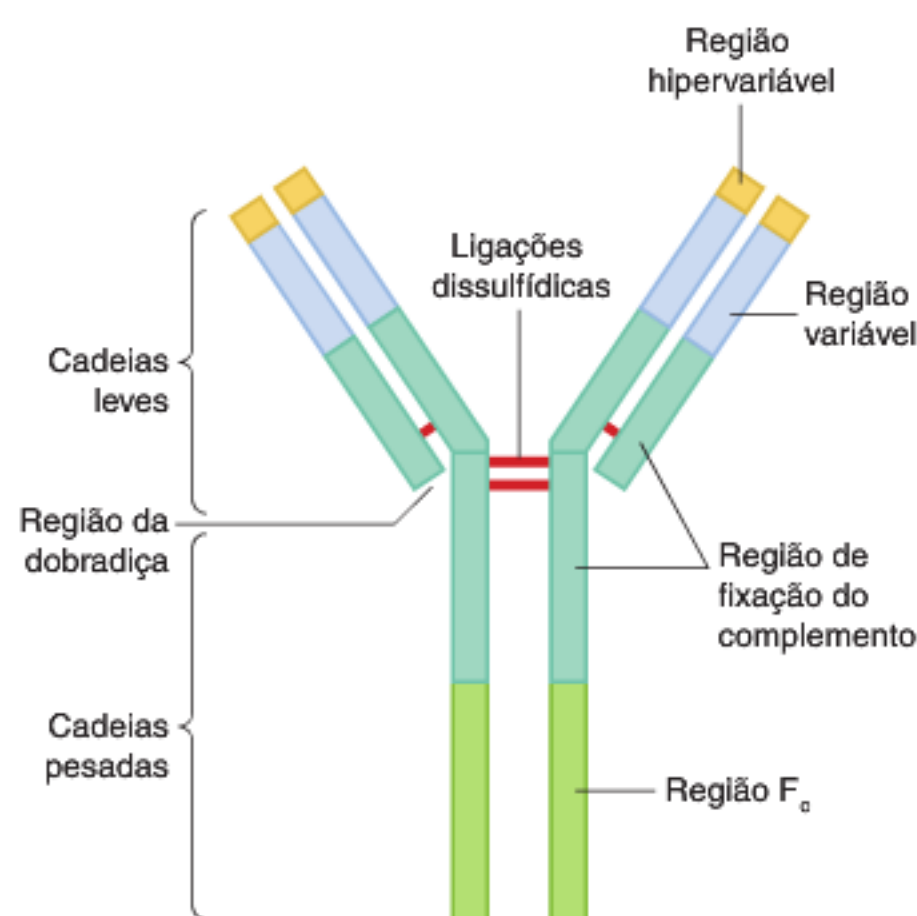


Fig. 59.1 Produção dos anticorpos monoclonais fabricados “quimericamente” e “humanizados”. A molécula do anticorpo em forma de Y consiste em dois domínios principais: o domínio F_c (constante) e o domínio Fab (de ligação do anticorpo). Na ponta das regiões Fab (nos braços do “Y”) estão as regiões hipervariáveis que, de fato, ligam-se ao antígeno. Os anticorpos quiméricos são produzidos pela substituição da região F_c murina pelo seu equivalente humano, alterando-se e partindo-se o gene. Nos anticorpos humanizados, apenas as regiões hipervariáveis murinas são mantidas; o restante da molécula tem origem humana. (Conforme Walsh, 2004.)

após uma “tempestade de citocinas” e sofreram danos permanentes. Este acidente promoveu ampla divulgação pela mídia⁴ e, enquanto a investigação colocou a culpa nas reações biológicas “imprevisíveis”, levou muitos a pensar sobre como esses testes deveriam ser conduzidos no futuro (Muller & Brennan, 2009). Reagentes altamente

específicos, como os monoclonais, possuem um problema particular, pois não apresentam reação cruzada com os antígenos correspondentes de outras espécies, escapando, assim, da detecção nos testes pré-clínicos em animais sobre a segurança.

TERAPIA GÊNICA

OFERTA DE GENES

A transferência do ácido nucleico recombinante para as células-alvo — exemplo especial do problema de “distribuição do fármaco” — é crítica para o sucesso do tratamento com genes. O ácido nucleico tem que passar do espaço extracelular, através das membranas plasmática e nuclear, e ser incorporado aos cromossomos. Como o DNA tem carga altamente negativa e os genes únicos têm pesos moleculares em torno de 10 vezes maior que o dos fármacos convencionais, o problema é de ordem diferente, a partir do estágio equivalente do desenvolvimento de um fármaco de rotina.

Há várias considerações importantes na escolha de um sistema de oferta, que incluem:

- *capacidade* do sistema (p. ex., quanto DNA ele pode transportar)
- *eficiência da transfecção* (capacidade de entrar e ser utilizado pelas células)
- *tempo de vida* do material transfectado (determinado pelo tempo de vida das células-alvo)
- *aspecto da segurança*, de suma importância nos casos dos sistemas virais de distribuição.

Vários estudos foram desenvolvidos (Tabela 59.3), na tentativa de produzir o sistema ótimo.

Há duas estratégias principais para a oferta de genes aos pacientes: estudos *in vivo* e *in vitro*. Usando-se a *estratégia in vivo*, o vetor que contém o gene terapêutico é injetado no paciente, ou intravenosamente (caso em que alguma forma de órgão ou tecido-alvo é necessária), ou diretamente no tecido-alvo (p. ex., um tumor maligno). A *estratégia ex vivo* é remover as células do paciente (p. ex., células-tronco da medula ou do sangue circulante, ou mioblastos de biópsia de músculo estriado), tratá-las com o vetor, e injetar as células geneticamente alteradas de volta no paciente.

O vetor ideal deveria ser *seguro*, altamente *eficiente* (i. e., inserir o gene terapêutico em proporção elevada nas células-alvo) e *seletivo*, de maneira que levaria à expressão da proteína terapêutica nas células-alvo, porém *não* à expressão de

⁴Uma manchete de jornal destacou: “Nós vimos cobaias humanas explodirem” (citado por Stobbart *et al.*, 2007).

Tabela 59.3 Sistemas de oferta para a terapia gênica

Vetor	Vantagens	Desvantagens
Lipossomos	Livres de vírus, baratos para produzir	Baixa eficiência, às vezes citotóxicos
Cassetes de DNA	Livres de vírus	Baixa eficiência, expressão temporária
Vírus herpes simples do tipo I	Altamente infectante, expressão permanente	Não se integra com o DNA do hospedeiro, citotóxico, difícil de manipular
Adenovírus	Altamente infectante nos epitélios	Imunogênico e temporário, exige readministração
Vírus associado ao adenovírus	Estável	Baixa capacidade
Retrovírus	Eficiente, permanente	Baixa capacidade, instável, precisa integrar-se ao DNA do hospedeiro, necessita de células em divisão

Conforme Wolf & Jenkins, 2002.

proteínas virais. Desde que a célula na qual ele é injetado seja ela própria de vida longa, o vetor deveria, idealmente, causar expressão persistente, evitando a necessidade de repetição do tratamento. A última consideração pode ser um problema em alguns tecidos. Na alteração autossômica recessiva *fibrose cística*, por exemplo, o epitélio das vias aéreas funciona mal porque ele não apresenta um transportador de Cl⁻ na membrana, conhecido como *regulador do transporte da fibrose cística* (CFTR, do inglês, *cystic fibrosis transport regulator*). As células epiteliais nas vias aéreas estão continuamente morrendo e sendo substituídas, de forma que, mesmo se o gene CFTR fosse transferido estavelmente para o epitélio, haveria a necessidade periódica de tratamento adicional, a menos que o gene pudesse ser inserido nas células progenitoras (tronco). Problemas semelhantes são antecipados em outras células que se renovam continuamente, como as do epitélio gastrintestinal e da pele.

VETORES VIRAIS

Muitas estratégias contemporâneas de oferta de genes visam capitalizar a capacidade dos vírus em subverter o sistema transcricional das células invasoras e sua capacidade (em alguns casos) de fundir-se com o genoma do hospedeiro. Apesar de produzir uma visão tantalizante do possível, há ainda problemas práticos substanciais com este enfoque, em parte porque os vírus desenvolveram suas maneiras de invadir as células humanas, assim como os seres humanos desenvolveram respostas imunológicas e outros mecanismos protetores para frustrá-los. Embora irritante em alguns aspectos, não há apenas más notícias, partindo-se do ponto de vista da segurança.

Como muitos desses vírus são patogênicos, geralmente são modificados de forma que sua replicação seja “defeituosa” para evitar toxicidade.

Retrovírus

Se introduzidos nas células-tronco, os vetores retrovirais teriam o atrativo de seus efeitos serem persistentes, porque

eles são incorporados e replicam-se com o DNA do hospedeiro; assim, o gene “terapêutico” é passado para cada célula-filha, durante a divisão. Contra isto, os retrovírus inserem-se aleatoriamente nos cromossomos, de forma que podem causar lesões (ver adiante). Ainda, por mostrarem pouca especificidade, eles poderiam infectar células germinativas e não germinativas e produzir efeitos adversos se administrados *in vivo*. Por isso, os retrovírus são usados, principalmente, para o tratamento com genes *ex vivo*. O ciclo de vida dos retrovírus que ocorrem naturalmente pode ser explorado para criar vetores úteis para a terapia gênica (Fig. 59.2).

Muitos vírus são equipados para infectar tipos celulares específicos, embora não necessariamente a célula-alvo de interesse. É possível alterar o envelope retroviral para alterar a especificidade, de forma que o vetor possa ser administrado de modo sistêmico, porém tenha como alvo apenas a população celular desejada. Um exemplo desse enfoque com *lentivírus* (um tipo de retrovírus) é a substituição do envelope proteico de um vetor não patogênico (p. ex., vírus da leucemia de camundongos) pelo envelope proteico do vírus da estomatite vesicular humana, de modo a usar especificamente como alvos as células epiteliais humanas.

A maioria dos vetores retrovirais é incapaz de penetrar o envelope nuclear, e como a membrana nuclear se dissolve durante a divisão celular, eles infectam apenas as células em divisão, e não as células que não se dividem, como os neurônios adultos.

Adenovírus

Os vetores adenovirais são populares por causa da grande expressão transgênica que pode ser alcançada. Eles transferem genes para o núcleo da célula hospedeira, porém (ao contrário dos retrovírus) eles não são inseridos no genoma do hospedeiro e, assim, não produzem efeitos que ultrapassem o tempo de vida da célula transfectada. Esta propriedade também evita o risco de alterar a função dos outros genes celulares e o risco teórico de carcinogenicidade e transfecção de células germinativas, embora ao custo de produzir apenas efeito temporário. Por causa dessas propriedades favoráveis, os vetores adenovirais têm sido usados para o tratamento com genes *in vivo*. Os vetores são geneticamente modificados, fazendo-se alterações no genoma viral, tornando-o incapaz de replicar-se ou de causar infecção generalizada no hospedeiro, enquanto, ao mesmo tempo, é criado um espaço no genoma viral para que o transgene terapêutico seja inserido.

Um dos primeiros vetores adenovirais a serem usados não apresentava uma parte da região controladora do crescimento chamada de E₁. Esse vírus defeituoso foi cultivado em uma linhagem celular que substitui a função E₁ que falta. O vírus recombinante foi produzido infectando-se as células-alvo com um plasmídeo contendo o DNA clonado de interesse terapêutico, juntamente com um agrupamento de expressão e porções do DNA adenoviral. A recombinação entre este e o “arcabouço” do genoma adenoviral deficiente em E₁ resultou em um vírus que codifica o transgene desejado. Este estudo levou a resultados aparentemente espetaculares, demonstrando transferência de genes para linhagens celulares e modelos animais da doença, porém foi desapontador (p. ex., na fibrose cística) em seres humanos. O principal problema é que doses baixas (administradas por aerossol aos pacientes com a doença) produzem apenas transferência de eficiência muito pequena, enquanto doses maiores causam inflamação, uma resposta imunológica do hospedeiro e a expressão do gene de curta duração. Além do mais, o tratamento não pode ser repetido por causa dos anticorpos neutralizadores. Isto levou a recentes tentativas em manipular os vetores adenovirais, no sentido de mutar ou remover os genes que são mais fortemente imunogênicos.

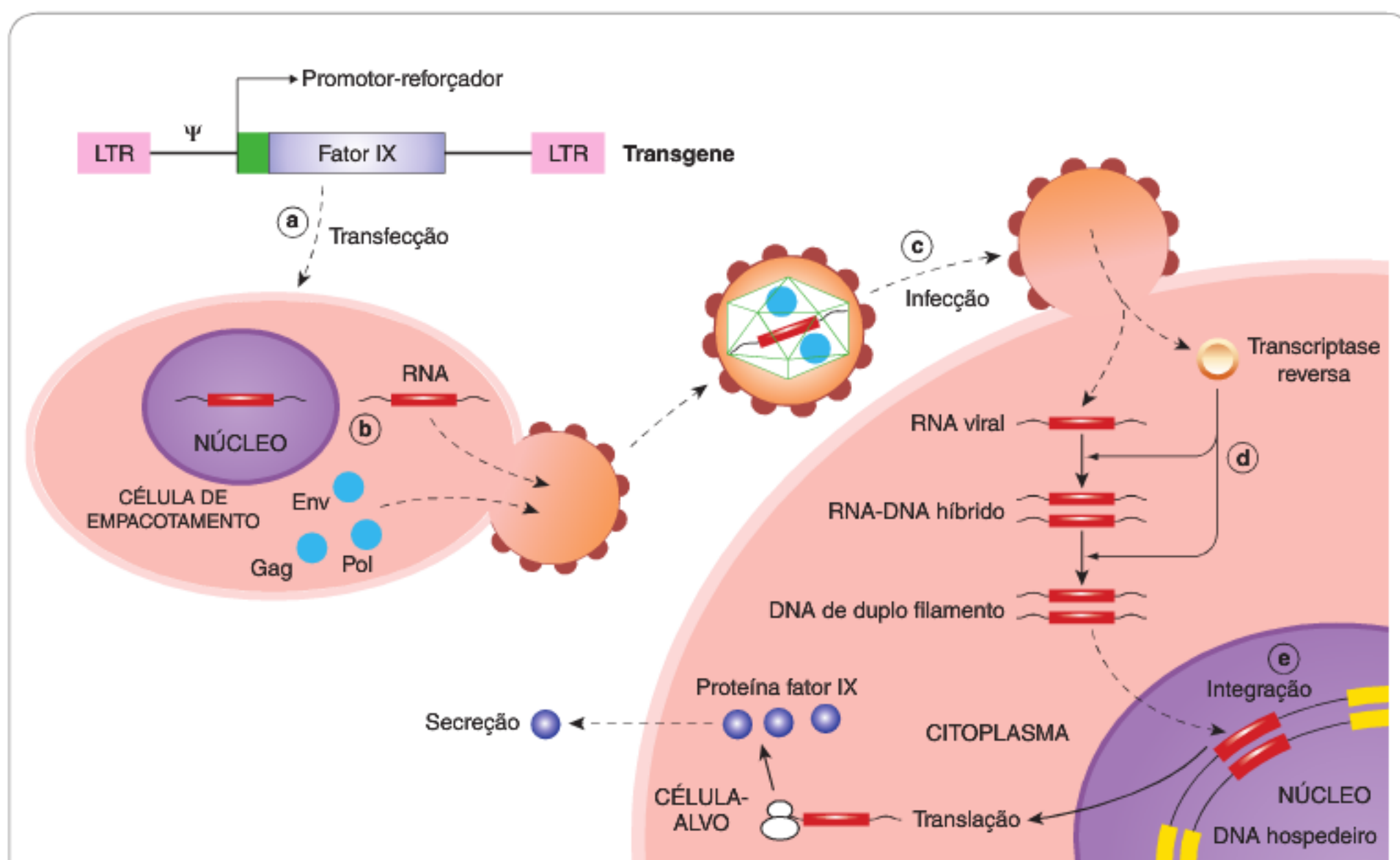


Fig. 59.2 Estratégia para a confecção de vetores retrovirais. O transgene (o exemplo mostra o gene para o fator IX) em um arcabouço que serve como vetor é introduzido (a) em uma célula de empacotamento, onde ele é integrado a um cromossomo no núcleo, e (b) transcrito para a confecção do vetor RNAm, que é empacotado no vetor retroviral e separado da célula de empacotamento. Ele então infecta a célula-alvo (c). A transcriptase reversa, codificada pelo vírus (d), converte o RNA vetor em um RNA-DNA híbrido, e, então, em DNA de duplo filamento, que é integrado (e) no genoma da célula-alvo. Então, ele pode ser transcrito e traduzido para fazer a proteína fator IX. (Redesenhado de Verma I M, Somia N 1997 Nature 389: 239-242.)

Outros vetores virais

Outros vetores virais potenciais em investigação incluem o vírus associado ao adenovírus, herpesvírus, e versões desabilitadas do vírus da imunodeficiência humana (HIV). O vírus associado ao adenovírus associa-se ao DNA do hospedeiro, porém não é ativado, a menos que a célula seja infectada por um adenovírus. Ele é menos imunogênico que os outros vetores, porém mais difícil de ser produzido em massa e não pode ser usado para transportar grandes transgenes. O herpesvírus não se associa ao DNA do hospedeiro, porém tem longa vida no tecido nervoso e poderia ter aplicação específica no tratamento da doença neurológica. O HIV, ao contrário da maioria dos outros retrovírus (ver anteriormente), pode infectar células que não se dividem, como os neurônios. É possível remover os genes do HIV que controlam a replicação e substituí-los por outros genes. Por outro lado, pode ser possível transferir para outros retrovírus não patogênicos aqueles genes que permitem que o HIV penetre o envelope nuclear.

VETORES NÃO VIRAIS

Lipossomos

Os vetores não virais incluem uma variação dos lipossomos (Cap. 8). Os plasmídeos (diâmetro de cerca de até 2 μm) são muito grandes para serem empacotados nos lipossomos regulares (diâmetro de 0,025-0,1 μm), porém partículas maiores podem ser feitas de lipídeos carregados positivamente ("lipoplexos"), que interagem tanto com as membra-

nas celulares carregadas negativamente quanto com o DNA, melhorando a oferta no núcleo da célula e a incorporação no cromossomo do hospedeiro. Tais partículas foram usadas para oferecer genes para HLA-B7, interleucina-2 e CFTR. Eles são muito menos eficientes que os vírus, e, atualmente, estão sendo feitas tentativas para melhorar isto pela incorporação de várias proteínas sinalizadoras virais (p. ex., proteínas de fusão com a membrana) no seu revestimento externo. A injeção direta desses complexos nos tumores sólidos (p. ex., melanoma, cânceres de mama, rim e cólon) pode, entretanto, alcançar concentrações locais elevadas dentro do tumor.

Microesferas

Microesferas biodegradáveis feitas de copolímeros de polianidridos dos ácidos fumárico e sebáico (Cap. 8) podem ser carregadas com DNA dos plasmídeos. Um plasmídeo com atividade β -galactosidase bacteriana formulado dessa maneira, e administrado por via oral a ratos, resultou em absorção sistêmica e expressão da enzima bacteriana no fígado do rato, levantando a possibilidade de tratamento com genes por via oral.

DNA de plasmídeo

De forma surpreendente, o próprio DNA do plasmídeo ("DNA nu") entra no núcleo de algumas células e é expresso, embora com muito menos eficiência do que quando empacotado em um vetor. Este DNA não transporta o risco da replicação viral e, em geral, não é imunogênico (embora

anticorpos anti-DNA ocorram no lúpus eritematoso sistêmico), porém não podem ser direcionados para uma célula de interesse. Há considerável interesse na possibilidade de usar o DNA nu para vacinas, porque até mesmo quantidades muito pequenas de proteína estranha podem estimular a resposta imunológica. Uma dessas vacinas para o influenza está em desenvolvimento clínico, e objetivos de longo prazo mais ambiciosos incluem malária, tuberculose, *Chlamydia*, *Helicobacter* e hepatite.

CONTROLANDO A EXPRESSÃO GÊNICA

Para se concretizar o potencial completo da terapia gênica não é suficiente transferir o gene seletivamente para as células-alvo desejadas e manter a expressão aceitável de seu produto — por mais difícil que este objetivos sejam. É também essencial que a atividade do gene seja controlada. Historicamente, foi a percepção da magnitude dessa tarefa que desviou a atenção das hemoglobinopatias (que foram os primeiros alvos projetados para a terapia gênica). A correção dessas alterações exige que um equilíbrio apropriado na síntese das cadeias α e β -globinas seja eficaz, e para isto, e para muitas outras aplicações potenciais, é essencial que a expressão do gene seja controlada de modo muito preciso.

Não se comprovou, ainda, se é possível controlar transgenes nos receptores humanos, porém há técnicas que podem eventualmente permitir que alcancemos essa meta. Uma delas depende do uso de um sistema de expressão induzível. Essa é uma técnica razoavelmente padrão, em que o gene inserido também inclui um promotor induzido por doxiciclina, de modo que a expressão gênica possa ser ativada e desativada pelo tratamento com ou sem a retirada da doxiciclina.

O controle dos genes transfectados é importante também no estabelecimento dos alvos genéticos. Através do processamento do gene de interesse com um promotor específico para o tecido, seria possível restringir a expressão do gene para o tecido-alvo. Esse enfoque foi usado no desenho da construção do tratamento com genes para uso no câncer ovariano, cujas células expressam várias proteínas com grande abundância, incluindo o inibidor da proteinase SLP1. Em combinação com o promotor SLP1, plasmídeos que transportam vários genes foram expressos com sucesso e seletivamente nas linhagens celulares do câncer ovariano (Wolf & Jenkins, 2002).

SEGURANÇA

A terapia gênica levanta uma série de preocupações específicas que, geralmente, se relacionam com o uso de vetores virais. Estes, em geral, são selecionados porque são não patogênicos, ou modificados para se tornarem inócuos, porém existe a preocupação de que esses agentes possam ainda adquirir virulência durante o uso. Os retrovírus, que se inserem de forma aleatória no DNA do hospedeiro, poderiam lesar o genoma e interferir nos mecanismos protetores que regulam normalmente o ciclo celular (Cap. 5); se isso acontecer e eles comprometerem funções celulares essenciais, isto poderia aumentar o risco de malignidade. Esse risco é mais do que uma possibilidade teórica; diversas crianças tratadas para imunodeficiência combinada grave (SCID, do inglês, *severe combined immunodeficiency*; ver adiante) com um vetor do retrovírus desenvolveram doença similar à leucemia (Woods *et al.*, 2006). Mostrou-se que o vetor retroviral havia se inserido em um gene chamado LMO-2. As mutações do LMO-2 estão associadas a cânceres da infância.

Outro problema é que podem ser expressas proteínas virais imunogênicas que desencadeiem resposta inflamatória, o que poderia ser prejudicial em algumas situações (p.

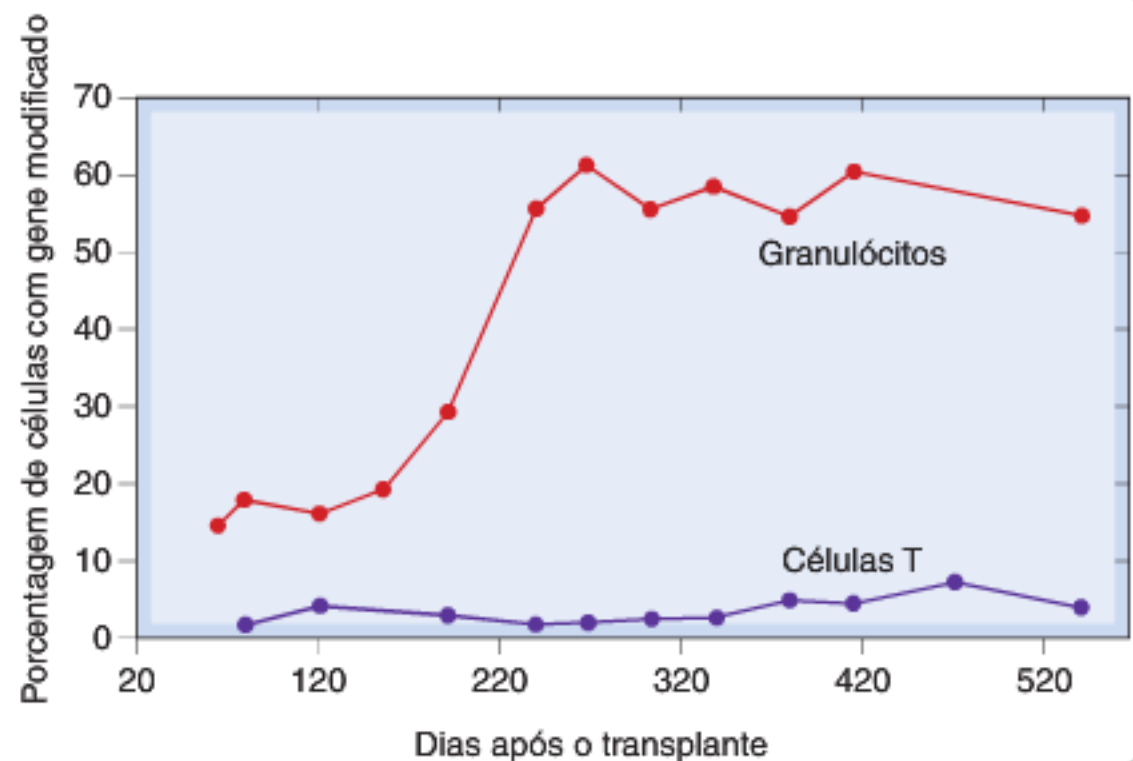
Oferta e expressão dos genes



- A oferta de genes é um dos principais obstáculos para o tratamento prático com genes.
- Os genes recombinantes são transferidos usando-se um vetor, frequentemente um vírus adequadamente modificado.
- Existem duas estratégias principais para oferecer genes aos pacientes:
 - injeção *in vivo* do vetor diretamente no paciente (p. ex., dentro de um tumor maligno)
 - tratamento *ex vivo* das células do paciente (p. ex., células-tronco da medula ou do sangue circulante), que são, em seguida, reintroduzidas no paciente.
- O vetor ideal deveria ser seguro, eficiente, seletivo e produzir expressão duradoura do gene terapêutico.
- Os vetores virais incluem retrovírus, adenovírus, vírus associado ao adenovírus, herpesvírus e vírus da imunodeficiência humana (HIV) inativado:
 - os *retrovírus* infectam muitos tipos diferentes de células em divisão e incorporam-se de forma aleatória ao DNA do hospedeiro
 - os *adenovírus* são geneticamente modificados para evitar a replicação e acomodar o transgene terapêutico. Eles transferem genes para o núcleo, porém não para o genoma da célula hospedeira. Os problemas incluem intensa resposta imunológica do hospedeiro, inflamação e expressão de curta duração. O tratamento não pode ser repetido por causa dos anticorpos neutralizadores
 - o vírus associado ao *adenovírus* associa-se com o DNA do hospedeiro e não é imunogênico, porém é difícil de ser produzido em massa e tem pouca capacidade
 - o herpes-vírus não se associa ao DNA do hospedeiro, porém persistem no tecido nervoso e podem ser úteis no tratamento da doença neurológica
 - as versões não habilitadas do HIV diferem da maioria dos outros retrovírus porque elas infectam células que não se dividem, incluindo os neurônios
- Os vetores não virais incluem:
 - uma variação dos lipossomos, produzida usando-se lipídeos carregados positivamente e chamada de "lipoplexos"
 - microesferas biodegradáveis, que podem oferecer tratamento com genes ativos oralmente
 - DNA de plasmídeo ("DNA nu"), que pode ser usado como uma vacina.
- Um sistema de expressão induzível pela tetraciclina, ou técnica similar, pode controlar a atividade do gene terapêutico.

ex., nas vias aéreas de pacientes com fibrose cística). A experiência clínica inicial foi confortadora, porém a morte trágica de Jesse Gelsinger, voluntário de 18 anos de idade, em um ensaio clínico de tratamento com genes da doença não fatal deficiência da ornitina decarboxilase (que pode ser controlada com dieta e com fármacos), mostrou que as preocupações com a segurança relacionadas às respostas aos vetores mediadas imunologicamente são muito reais (Marshall, 1999).

Fig. 59.3 Utilização da terapia gênica para a correção de defeito congênito. Neste teste clínico, dois pacientes com doença granulomatosa crônica associada ao cromossomo X sofreram transfusão com células sanguíneas periféricas tratadas com GM-CSF que haviam sido geneticamente modificadas com um vetor retroviral que portava o gene *gp91^{phox}* intacto ("protocolo *in vitro*", ver texto). O gráfico mostra que o número de leucócitos periféricos com o gene modificado manteve-se elevado por mais de 1 ano, e isso foi acompanhado por bons níveis de produção de superóxido nessas células — a "cura" clínica. (Dados redesenhados de Ott *et al.*, 2006.)



Segurança

- Há aquelas preocupações com a segurança **específicas** para qualquer tratamento em particular (p. ex., policitemia pela superexpressão da eritropoetina) e preocupações gerais adicionais relacionadas, por exemplo, com a natureza dos vetores.
- Vetores virais:
 - podem adquirir virulência durante o uso
 - contêm proteínas virais que podem ser imunogênicas
 - podem desencadear resposta inflamatória
 - podem danificar o genoma do hospedeiro e interferir no ciclo celular, provocando malignidade.
- Até o momento, a limitada experiência clínica não demonstrou evidências de problemas incontornáveis.

Mas, apesar da preocupação com a segurança, ocorreram alguns sucessos encorajadores. Terminaremos passando rapidamente por algumas das áreas onde a terapia gênica já provou seu valor — assim como muitas áreas promissoras em particular.

ALGUNS USOS TERAPÊUTICOS

DEFEITOS DE GENE ÚNICO

As alterações de gene único (*monogênicas*) foram o ponto óbvio de partida dos ensaios clínicos para o tratamento com genes. As hemoglobinopatias foram os primeiros alvos projetados, porém as tentativas iniciais (na década de 1980) foram colocadas "em espera" por causa dos problemas mencionados anteriormente, representados pela necessidade de controlar com precisão a expressão dos genes que codificam as diferentes cadeias polipeptídicas da molécula da hemoglobina. Os pacientes com talassemia (a mais comum das doenças monogênicas) mostram enorme diversidade fenotípica e daí sintomas clínicos variáveis, porque, até mesmo nas alterações monogênicas, outros genes, bem como fatores ambientais, também são importantes.

O foco desviou-se, então, para uma alteração genética rara, denominada *deficiência de adenina desaminase*, que resulta em SCID. Isto levou ao primeiro protocolo de transferência terapêutica de genes aprovado pelo US National Institutes of Health, e em seguida um grupo francês tratou 11 crianças com outra forma de SCID. Os resultados forne-

ceram a primeira prova de que o tratamento com genes pode curar doença com risco de morte, porém, infelizmente, também evidências de que os vetores retrovirais podem causar malignidade.

Outro alvo inicial foi a fibrose cística. O progresso nesse campo foi lento: Atkinson (2008) explicou os muitos problemas associados a esse enfoque.

Entretanto, mais recentemente, houve muitos sucessos. Por exemplo, a *doença granulomatosa crônica* associada ao cromossomo X (Cap. 17) foi tratada com sucesso utilizando-se uma técnica com vetor retroviral para entregar uma versão funcional mutada da proteína NADPH oxidase (Ott *et al.*, 2006 e Fig. 59.3), e uma forma de cegueira hereditária, a *amaurose congênita de Leber*, associada a uma mutação em um gene que produz o pigmento da retina, foi reparada, usando-se um vetor de vírus associado ao adenovírus que transportava um DNAC codificante para o gene intacto (Maguire *et al.*, 2008).

TERAPIA GÊNICA PARA O CÂNCER

Muitos dos atuais ensaios clínicos de terapia gênica relacionam-se com o seu uso no câncer. A primeira experiência com transferência de gene aprovada pelos National Institutes of Health foi um protocolo não terapêutico no final dos anos de 1980, concebido para introduzir um marcador genético (conferindo resistência a um análogo da neomicina), em uma classe de linfócitos que infiltra vários tumores. A transferência de gene foi realizada *ex vivo* e as células foram reinjetadas no paciente de modo a acompanhar sua distribuição subsequente. Essa estratégia foi útil para acompanhar outras células e, assim, identificar a causa da recidiva depois do transplante de medula óssea em várias leucemias. Várias possibilidades terapêuticas estão sob investigação. As ideias promissoras incluem:

- restaurar as proteínas "protetoras", tais como o gene supressor tumoral (Cap. 5)
- inativar expressão oncogênica (p. ex., pelo uso de vetor retroviral transportando transcrição de RNA em sentido inverso para o oncogene *k-ras*; ver adiante)
- oferecer um gene às células malignas que as tornem sensíveis aos fármacos (p. ex., timidilato quinase, que ativa o **ganciclovir**) — a chamada abordagem de "gene suicida"
- oferecer proteínas às células saudáveis do hospedeiro de maneira a protegê-las (p. ex., adição do canal de resistência a múltiplos fármacos às células da medula óssea *ex vivo*, tornando-as, assim, resistentes aos fármacos usados na quimioterapia)
- marcar as células cancerosas com genes de proteínas de expressão que tornem as células malignas mais

Terapia gênica para o câncer



- As ideias promissoras incluem:
 - restaurar as proteínas protetoras, como a p53
 - inativar oncogenes
 - oferecer um gene às células malignas que as torne sensíveis aos fármacos
 - oferecer um gene às células saudáveis do hospedeiro, para protegê-las da quimioterapia
 - marcar as células cancerosas com genes que as tomem imunogênicas.

visíveis ao sistema imunológico (p. ex., para antígenos como o HLA-B7 ou citocinas, tais como o fator estimulante de colônias dos macrófagos granulocíticos e interleucina-2).

O câncer de ovário é considerado bom alvo para tratamento com genes porque o vetor pode ser introduzido diretamente na cavidade peritoneal, onde ele é mantido em ambiente "fechado". Vários ensaios clínicos estão em andamento ou já se completaram (Wolf & Jenkins, 2002), com certa variedade de genes, incluindo o p53 e o gene da resistência a múltiplos fármacos, e utilizando vetores retrovirais, adenovirais e lipossomos. Para revisão recente da terapia genética no câncer de mama, ver Takahashi *et al.* (2006).

TERAPIA GÊNICA E DOENÇA INFECCIOSA

Além das vacinas DNA mencionadas anteriormente, há considerável interesse no potencial do tratamento com genes para as infecções pelo HIV. Cerca de 10% das pesquisas sobre o tratamento clínico com genes estão focalizadas nessa área e, por tornarem as células-tronco (que se diferenciam em células imunológicas) resistentes ao HIV antes de amadurecerem, visam evitar a replicação do HIV, bem como sua disseminação para as células não infectadas. Várias estratégias estão em investigação, incluindo o uso de genes que codificam variantes das proteínas dirigidas ao HIV, que servem como agentes bloqueadores (as chamadas mutações "dominantes negativas", p. ex., *rev*, que começaram a ser testadas clinicamente em 1995), iscas de RNA e formas solúveis de CD4 (o receptor celular usado pelo HIV para entrar nos linfócitos; Cap. 51), que se ligarão, e espera-se que inativem o HIV extracelularmente.

TERAPIA GÊNICA E DOENÇA CARDIOVASCULAR

A transferência de um gene vascular é atrativa não somente porque os cardiologistas e os cirurgiões vasculares realizam rotineiramente estudos invasivos que oferecem a oportunidade de administrar vetores do tratamento com genes *ex vivo* (p. ex., em um vaso sanguíneo que tenha sido removido para ser usado como autoenxerto), ou localmente *in vivo* (p. ex., por injeção através de um cateter diretamente em uma artéria coronária ou femoral com doença). A transferência de um gene vascular oferece o potencial para novos tratamentos para várias doenças cardiovasculares (Ylä-Herttuala & Martin, 2000). A natureza de muitas alterações vasculares, tais como a reestenose pós-angioplastia (correção de estreitamento arterial usando um balão, que pode ser inflado através de um cateter), é tal que a expressão de gene transitório pode ser tudo o que se precisa terapeuticamente. As abordagens sobre a extensão da desobstrução do enxerto

venoso pela terapia gênica têm sido revisadas por Chandieval & Balasubramian (2005.) Não faltam candidatos atraentes para a superexpressão nos casos sanguíneos, incluindo a óxido nítrico sintase, a prostaciclina sintase, a timidilato quinase, proteínas *homeobox* e muitas outras. Alguns destes candidatos foram estudados em modelos animais de reestenose, observando-se que a superexpressão do fator de crescimento endotelial vascular e do fator de crescimento dos fibroblastos aumenta o fluxo sanguíneo e o crescimento dos vasos colaterais no músculo da perna e do miocárdio isquêmicos. Esta é uma área promissora; para revisão do tratamento com genes angiogênicos, ver Hammond & McKirnan (2001), e consulte Ghosh *et al.* (2008) para mais detalhes sobre doença vascular periférica.

Muitos testes encontram-se em andamento e podem ser acompanhados *online* no endereço eletrônico da *Gene Therapy Review* (<http://www.genetherapyreview.com>) e em outros sites (ver Leitura Adicional). Outras utilizações da terapia gênica incluem condições diversas, como *leiomioma uterino* (fibroides; Al-Hendy & Salama, 2006) e *doença periodontal* (Karthikeyan & Pradeep, 2006).

OUTROS ENFOQUES BASEADOS NOS GENES

Até então, temos amplamente considerado a adição de genes inteiros, porém há outras estratégias terapêuticas relacionadas, com base nos ácidos nucleicos. Uma dessas tentativas é corrigir um gene adversamente alterado por mutação. Isso tem a enorme vantagem teórica de o gene corrigido permanecer sob controle fisiológico, evitando muitos dos problemas discutidos anteriormente. Esse enfoque está em sua infância e além do escopo deste livro.

Outros enfoques terapêuticos que são, com efeito, tratamentos com genes, estão convencionalmente excluídos dessa categoria. Estes incluem o transplante de órgão para corrigir deficiência genética (p. ex., transplante hepático para corrigir a deficiência de receptores de lipoproteína de baixa densidade, na hipercolesterolemia familiar homozigótica; Cap. 23).

Outra técnica é o uso de *oligonucleotídeos antisense*. Estes são oligonucleotídeos curtos (15-25 mer), complementares à parte do gene ou do produto com genes que se deseja inibir. Esses fragmentos de material genético podem ser concebidos para influenciar a expressão de um gene ou pela formação de uma tríade (hélice com três filamentos), com um componente regulador do DNA cromossômico, ou formando um complexo com uma região do RNAm. Os oligonucleotídeos podem cruzar as membranas plasmática e nuclear por endocitose, bem como por difusão direta, a despeito do tamanho e da carga molecular. Entretanto, há número abundante de enzimas que clivam o DNA estranho no plasma e no citoplasma celular; assim, análogos *metilfosforados* foram sintetizados, nos quais um grupo metila substitui um átomo de oxigênio no arcabouço nucleotídico. Outra estratégia é usar análogos *fosfotiouratos*, nos quais um átomo de enxofre carregado negativamente substitui o oxigênio (os chamados "S oligômeros"). Isso aumenta a hidrossolubilidade, bem como confere resistência à degradação enzimática. O oligômero precisa ter comprimento de pelo menos 15 bases para conferir especificidade e ligação firme.

Depois da administração parenteral, tais oligômeros distribuem-se amplamente (embora não para o sistema nervoso central) e trabalham em parte interferindo na transcrição do RNAm, e em parte pela estimulação de sua inativação pela ribonuclease H, que cliva o RNAm ligado. Essa estratégia está sendo usada em estudos clínicos nos pacientes portadores de doença viral (incluindo infecção pelo HIV) e malignidade (incluindo o uso do tratamento com *Bcl-2* antisense, administrado subcutaneamente em pacientes

Outros enfoques com base nos genes



- Correção de um gene mutado. Isso está na sua infância.
- *Oligonucleotídeos antissenso* são oligonucleotídeos curtos (15-25) complementares à parte do gene-alvo que influenciam sua expressão pela formação de uma tríade (uma hélice com três filamentos) com um componente regulador do DNA cromossômico, ou formando um complexo com uma região do RNAm. Os siRNAs podem ser usados da mesma maneira.
- Os oligonucleotídeos podem cruzar as membranas plasmática e nuclear, porém há número abundante de enzimas que clivam o DNA estranho; desta forma, são usados os análogos hidrossolúveis do metilfosforato ou do fosfotriato, resistentes à degradação enzimática. Essa estratégia é usada em ensaios clínicos nas infecções pelo HIV e nas doenças malignas.

com linfoma não Hodgkin). Um mecanismo relacionado (Castanatto & Rossi, 2009), que fornece silenciamento gênico mais eficaz que os oligonucleotídeos antissenso, é a utilização de *pequenos RNAs de interferência* (siRNA),⁵ pelos quais pequenas moléculas de RNA de fita dupla recrutam um complexo enzimático, conhecido como *RISC*, que seletivamente degrada o RNAm correspondente produzido pela célula, bloqueando, dessa forma, sua expressão. Os testes clínicos de siRNAs terapêuticos estão em andamento.

⁵Descobertos por cientistas em plantas, para surpresa dos mesmos, que estavam introduzindo RNA que codificava enzima produtora de coloração em petúnias, fizeram com que as flores ficassem menos, ao invés de mais, coloridas. Assim, os siRNAs surgiram como mecanismo fisiológico importante para o controle da expressão gênica, possibilitando o Prêmio Nobel de 2006 a Mello e Fire.

REFERÊNCIAS E LEITURA ADICIONAL

Revisões gerais sobre biofármacos, terapia gênica e seus instrumentos

- A *Scientific American* publicou um número dedicado à terapia gênica em junho de 1997. Trata-se de uma excelente introdução que inclui artigos de T. Friedmann (sobre "a superação dos obstáculos à terapia gênica"), de P. L. Felgner (sobre as estratégias não virais para a terapia gênica), de R. M. Blaese (sobre a terapia gênica do câncer) e de D. Y. Ho e R. M. Sapolsky (sobre a terapia gênica para as alterações do sistema nervoso).
- Brink, M.F., Bishop, M.D., Pieper, F.R., 2000. Developing efficient strategies for the generation of transgenic cattle which produce biopharmaceuticals in milk. *Theriogenology* 53, 139-148. (Um pouco especializado, uma vez que enfoca principalmente a criação de gado transgênico, mas interessante apesar de tudo)
- Castanatto, D., Rossi, J.J., 2009. The promises and pitfalls of RNA-interference-based therapeutics. *Nature* 457, 426-433. (Revisão útil sobre o mecanismo, estado atual e aplicações em potencial dos RNAi como meio de controlar a expressão gênica)
- Daniell, H., Streatfield, S.J., Wycoff, K., 2001. Medical molecular farming: production of antibodies, biopharmaceuticals and edible vaccines in plants. *Trends Plant Sci.* 6, 219-226. (Artigo interessante com alguns bons exemplos)
- Fischer, N., Leger, O., 2007. Bispecific antibodies: molecules that enable novel therapeutic strategies. *Pathobiology* 74, 3-14. (Interessante novo twist to the therapeutic monoclonal story)
- Fischer, R., Stoger, E., Schillberg, S., et al., 2004. Plant-based production of biopharmaceuticals. *Curr. Opin. Plant Biol.* 7, 152-158. (Revisão geral interessante sobre o uso de plantas para a elaboração de produtos biofarmacêuticos)
- Guttmacher, A.E., Collins, F.S., 2002. Genomic medicine: a primer. *N. Engl. J. Med.* 347, 1512-1520. (O primeiro de uma série sobre medicina genômica)
- Verma, I.M., Somia, N., 1997. Gene therapy—promises, problems and prospects. *Nature* 389, 239-242. (Os autores, do Salk Institute, descrevem o fundamento do transporte de material genético corretivo para dentro das células, com o objetivo de mitigar uma doença, os obstáculos práticos enfrentados e as esperanças de que sistemas de liberação mais aperfeiçoados sejam capazes de superá-los)
- Walsh, G., 2004. Second-generation biopharmaceuticals. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 58, 185-196. (Excelente resumo de proteínas e anticorpos terapêuticos; algumas tabelas e figuras boas)
- Weatherall, D.J., 2000. Single gene disorders or complex traits: lessons from the thalassaemias and other monogenic diseases. *BMJ* 321, 1117-1120. (Argumenta que o estabelecimento de uma relação entre o genótipo e o fenótipo será o desafio a ser enfrentado pela medicina genética no próximo século)

Problemas

- Check, E., 2002. A tragic setback. *Nature* 420, 116-118. (Relato que descreve os esforços para explicar o mecanismo subjacente a uma condição semelhante à leucemia que surgiu em uma criança previamente curada de SCID por meio da terapia gênica)
- Marshall, E., 1999. Gene therapy death prompts review of adenovirus vector. *Science* 286, 2244-2245. (Trata do trágico "Caso Gelsinger")
- Muller, P.Y., Brennan, F.R., 2009. Safety assessment and dose selection for first-in-human clinical trials with immunomodulatory monoclonal antibodies. *Clin. Pharmacol. Ther.* 85, 247-258. (Uma avaliação sóbria, e muitas vezes técnica, dos procedimentos de segurança necessários para o "primeiro teste em humanos" de monoclonais terapêuticos. Escrito em decorrência do caso de TGN 1412)
- Stobbs, L., Murtagh, M.J., Rapley, T., et al., 2007. 'We saw human guinea pigs explode'. *BMJ* 334, 566-567. (Análise da cobertura da mídia sobre o teste clínico citado)
- Woods, N.B., Bottero, V., Schmidt, M., von Kalle, C., Verma, I.M., 2006. Gene therapy: therapeutic gene causing lymphoma. *Nature* 440, 1123.

Usos terapêuticos

- Al-Hendy, A., Salama, S., 2006. Gene therapy and uterine leiomyoma: a review. *Hum. Reprod. Update* 12, 385-400.
- Athanasopoulos, T., Fabb, S., Dickson, G., 2000. Gene therapy vectors based on adeno-associated virus: characteristics and applications to acquired and inherited diseases (review). *Int. J. Mol. Med.* 6, 363-375. (Revisão boa)
- Atkinson, T.J., 2008. Cystic fibrosis, vector-mediated gene therapy, and relevance of toll-like receptors: a review of problems, progress, and possibilities. *Curr. Gene Ther.* 8, 201-207.
- Bauerschmitz, G.J., Barker, S.D., Hemminki, A., 2002. Adenoviral gene therapy for cancer: from vectors to targeted and replication competent agents (review). *Int. J. Oncol.* 21, 1161-1174. (Interessante deformação à história monoclonal terapêutica)
- Chandiwai, A., Balasubramanian, V., Baldwin, Z.K., Conte, M.S., Schwartz, L.B., 2005. Gene therapy for the extension of vein graft patency: a review. *Vasc. Endovascular Surg.* 39, 1-14.
- Ghosh, R., Walsh, S.R., Tang, T.Y., Noorani, A., Hayes, P.D., 2008. Gene therapy as a novel therapeutic option in the treatment of peripheral vascular disease: systematic review and meta-analysis. *Int. J. Clin. Pract.* 62, 1383-1390.
- Hammond, H.K., McKirnan, M.D., 2001. Angiogenic gene therapy for heart disease: a review of animal studies and clinical trials. *Cardiovasc. Res.* 49, 561-567. (Revisão ampla que abrange estudos realizados com humanos e animais sobre a terapia gênica da isquemia do miocárdio)

- Karthikeyan, B.V., Pradeep, A.R., 2006. Gene therapy in periodontics: a review and future implications. *J. Contemp. Dent. Pract.* 7, 83–91.
- Li, F., Hayes, J.K., Wong, K.C., 2000. Gene therapy: a novel method for the treatment of myocardial ischemia and reperfusion injury – mini-review. *Acta Anaesthesiol. Sin.* 38, 207–215. *(O título é autoexplicativo)*
- Maguire, A.M., Simonelli, F., Pierce, E.A., et al., 2008. Safety and efficacy of gene transfer for Leber's congenital amaurosis. *N. Engl. J. Med.* 358, 2240–2248. *(Teste clínico da terapia gênica para corrigir cegueira congênita)*
- Nathwani, A.C., Davidoff, A.M., Linch, D.C., 2005. A review of gene therapy for haematological disorders. *Br. J. Haematol.* 128, 3–17. *(O título é autoexplicativo; de fácil leitura e abrangente)*
- Ott, M.G., Schmidt, M., Schwarzwaelder, K., et al., 2006. Correction of X-linked chronic granulomatous disease by gene therapy, augmented by insertional activation of MDS1-EVI1, PRDM16 or SETBP1. *Nat. Med.* 12, 401–409. *(Teste clínico da terapia gênica para corrigir a disfunção neutrofílica congênita)*
- Roth, J.A., Grammer, S.F., 2004. Gene replacement therapy for non-small cell lung cancer: a review. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 18, 215–229. *(Artigo útil e de leitura fácil sobre o uso da "terapia de reposição" no tratamento do câncer)*
- Takahashi, S., Ito, Y., Hatake, K., Sugimoto, Y., 2006. Gene therapy for breast cancer. Review of clinical gene therapy trials for breast cancer and MDR1 gene therapy trial in Cancer Institute Hospital. *Breast Cancer* 13, 8–15.
- Wolf, J.K., Jenkins, A.D., 2002. Gene therapy for ovarian cancer (review). *Int. J. Oncol.* 21, 461–468. *(Excelente revisão e introdução geral à terapia genética)*
- Ylä-Herttuala, S., Martin, J.F., 2000. Cardiovascular gene therapy. *Lancet* 355, 213–222. *(Revê o fundamento lógico, os vetores, a liberação, os alvos terapêuticos, os ensaios com humanos, a ética e os rumos futuros)*

Recursos úteis na web

<http://www.genetherapynet.com> (Gene Therapy Net – uma fantástica fonte tanto para pacientes quanto para profissionais. É uma fonte verdadeira e clara de informações e atualizações em todos os aspectos da terapia gênica. Até anuncia procurando voluntários e possui uma seção de "trabalho", caso esteja tentado! Possui links para outros sites relacionados)

60

Descoberta e desenvolvimento dos fármacos

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Com o desenvolvimento da indústria farmacêutica nas proximidades do fim do século XIX, a descoberta de um fármaco tornou-se um processo altamente focalizado e gerenciado. A descoberta de novos fármacos deixou de ser realizada por pesquisadores e passou a sê-lo por cientistas contratados com esse propósito. Hoje, a maior parte da terapêutica e da farmacologia moderna está baseada em fármacos provenientes de laboratórios das companhias farmacêuticas, sem que a prática da terapêutica ou a ciência da farmacologia fossem mais do que um pálido fragmento do que se tornaram.

Neste capítulo, descrevemos o desenvolvimento dos principais estágios do processo, especificamente (i) a fase do descobrimento, ou seja, a identificação de um novo composto químico como agente terapêutico potencial; e (ii) a fase de desenvolvimento, durante a qual o composto é testado quanto às suas segurança e eficácia em uma ou mais situações clínicas e em relação às formulações e às dosagens adequadas. O objetivo é obter o registro por uma ou mais autoridades reguladoras, permitindo que o fármaco seja comercializado legalmente como medicamento para uso humano.

Nossa apresentação é necessariamente curta e superficial e mais detalhes podem ser encontrados em outras fontes (Rang, 2006).

OS ESTÁGIOS DE UM PROJETO

A Figura 60.1 mostra, de maneira idealizada, os estágios de um projeto “típico”, com o objetivo de produzir um fármaco comercializável que atenda a uma necessidade médica em particular (p. ex., retardar a evolução da doença de Parkinson ou da insuficiência cardíaca, ou evitar as crises de enxaqueca).

De maneira ampla, o processo pode ser dividido em três componentes principais:

1. **Descoberta do fármaco**, durante a qual as moléculas candidatas são escolhidas com base nas suas propriedades farmacológicas.
2. **Desenvolvimento pré-clínico**, durante o qual é realizada ampla variação de estudos não humanos (p. ex., teste de toxicidade, análise farmacocinética e formulação).
3. **Desenvolvimento clínico**, durante o qual o composto selecionado é testado em relação à sua eficácia, aos efeitos adversos e perigos potenciais em voluntários e pacientes.

Estas fases não seguem necessariamente essa sucessão estrita, como indicado na Figura 60.1, mas, geralmente, elas se superpõem.

A FASE DA DESCOBERTA DO FÁRMACO

Depois de estabelecida a tarefa de planejar o projeto para descobrir um novo fármaco para tratamento — digamos, da doença de Parkinson — por onde começar? Presumindo que

estejamos procurando por um novo fármaco, em vez de desenvolver uma versão “eu também” levemente melhorada de um fármaco já em uso,¹ nós temos primeiramente que escolher um novo alvo molecular.

SELEÇÃO DO ALVO

Como discutido no Capítulo 2, os alvos dos fármacos são, com poucas exceções, proteínas funcionais (p. ex., receptores, enzimas, proteínas transportadoras). Embora, no passado, os programas de descoberta de fármacos estivessem frequentemente baseados — com sucesso — na medida de complexa resposta *in vivo*, tal como evitar convulsões induzidas experimentalmente, diminuir o açúcar sanguíneo ou suprimir a resposta inflamatória, sem necessidade de identificação prévia de alvo para o fármaco, nos dias de hoje é raro começar um projeto sem a proteína-alvo definida, de forma que o primeiro passo é a identificação do alvo. Isto frequentemente deriva da inteligência biológica. Sabe-se, por exemplo, que a inibição da enzima conversora de angiotensina diminui a pressão pela supressão da formação de angiotensina; assim, fez sentido procurar antagonistas do receptor vascular da angiotensina II — daí o sucesso da série “sartana” dos fármacos anti-hipertensivos (Cap. 22). De modo semelhante, o conhecimento de que o câncer de mama é frequentemente sensível ao estrógeno levou ao desenvolvimento dos inibidores da aromatase, como o **anastrozol**, que evita a síntese de estrógeno. Os fármacos terapêuticos atuais dirigem-se a cerca de 120 alvos distintos (Hopkins & Groom, 2002; Rang, 2006), porém ainda há muitas proteínas que parecem desempenhar um papel na doença para a qual não temos ainda um fármaco conhecido, sendo que muitas delas representam pontos potenciais de início para a descoberta de um fármaco. As estimativas variam de algumas centenas a vários milhares de alvos potenciais que ainda podem ser explorados terapêuticamente (Betz, 2005). A seleção de alvos “atingíveis” e “válidos” é o grande desafio.

A sabedoria biológica convencional, com base em rico fundo de conhecimento sobre os mecanismos da doença e as vias de sinalização química, mantém-se a base sobre a qual novos alvos são constantemente escolhidos. Entretanto, a genética vai desempenhar papel cada vez maior na revelação de novas proteínas envolvidas na sinalização química e de novos genes envolvidos nas doenças. O pouco espaço impossibilita aqui a discussão sobre esta área que se inicia; os leitores interessados devem recorrer a relatos mais detalhados (Lindsay, 2003; Kramer & Cohen, 2004; Betz, 2005; Rang, 2006).

De modo geral, é evidente que, em futuro previsível, há amplo escopo biológico, em termos de novos alvos para os fármacos, para a inovação terapêutica. O fator de limitação

¹Muitos fármacos bem-sucedidos comercialmente emergiram no passado exatamente destes projetos “eu também”, sendo exemplos as dúzias de fármacos bloqueadores dos β -adrenérgicos desenvolvidos na esteira do propranolol ou a plethora de “triptanas” que se seguiu à introdução da sumatriptana para tratar a enxaqueca. As pequenas melhoras (p. ex., na farmacocinética ou nos efeitos adversos), associadas a *marketing* agressivo, mostraram-se suficientes, porém as barreiras para o registro estão se tornando maiores, de forma que a ênfase se desviou para o desenvolvimento de fármacos inovadores (primeiros na classe), dirigidos para novos alvos moleculares.

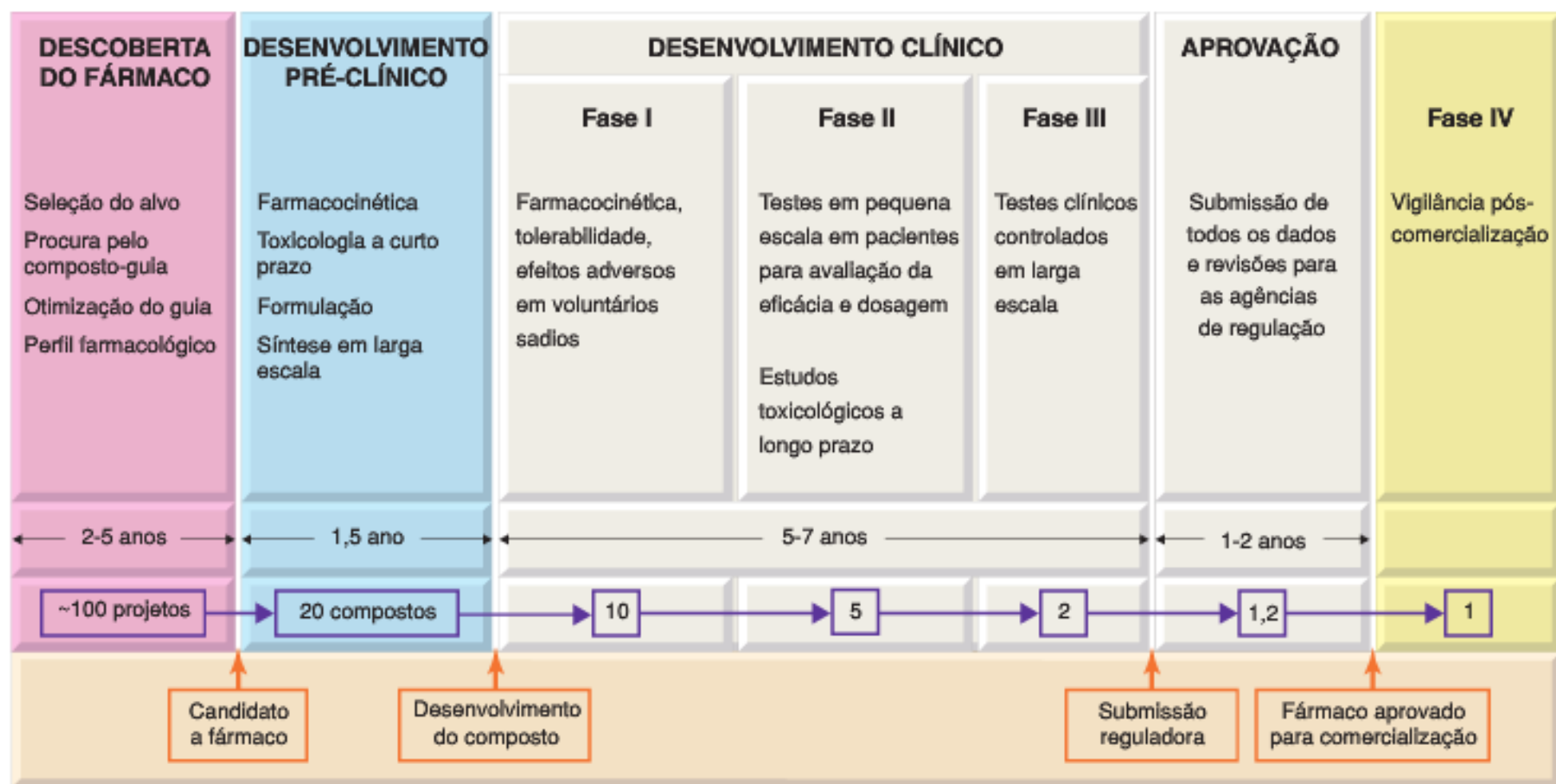


Fig. 60.1 Estágios do desenvolvimento de um novo fármaco “típico”, ou seja, um composto sintético desenvolvido para uso sistêmico. Apenas as principais atividades executadas em cada estágio são mostradas e os detalhes variam muito com o tipo de fármaco que está sendo desenvolvido.

não é a biologia e a farmacologia, mas outros fatores, como o surgimento de efeitos adversos inesperados durante os testes clínicos e o custo e complexidade da descoberta e do desenvolvimento do fármaco com relação a recursos econômicos e aumento dos obstáculos regulatórios.

PROCURA PELO COMPOSTO GUIA

Quando já se decidiu sobre o alvo bioquímico e a viabilidade do projeto já foi avaliada, o próximo passo é encontrar os *compostos-guias*. O estudo inicial envolve a clonagem da proteína-alvo — geralmente, a forma humana, visto que a variação da sequência entre as espécies está frequentemente associada a diferenças farmacológicas, e é essencial que se otimize para a atividade nos seres humanos. Um sistema de ensaio tem que ser desenvolvido, permitindo que a atividade funcional da proteína-alvo seja mensurada. Isto poderia ser um ensaio enzimático livre de células, um ensaio de ligação baseado na membrana ou um ensaio de resposta celular. Ele tem que ser confeccionado para funcionar automaticamente, se possível com leitura óptica (p. ex., fluorescência ou absorção óptica), e em formato de placa com múltiplos poços por razões de velocidade e economia. Instalações para o ensaio com controle robótico, capazes de testar dezenas de milhares de compostos por dia, em vários ensaios paralelos, são agora lugar-comum na indústria farmacêutica e tornaram-se padrão para o início da maioria dos projetos que visam ao descobrimento de fármacos. Para detalhes de como a tecnologia está se desenvolvendo, consulte Sundberg (2000) e Hüser (2006).

Para manter estes monstros famintos funcionando é necessária uma biblioteca muito grande de compostos. As grandes companhias geralmente mantêm coleção crescente de um milhão ou mais de compostos sintéticos, que serão rotineiramente analisados sempre que um novo ensaio for iniciado. Enquanto no passado os compostos eram, geralmente, sintetizados e purificados um a um, levando com frequência 1 semana ou mais para cada um, a tendência atual é o uso da química combinatória, que permite que famílias de várias

centenas ou milhares de compostos relacionados possam ser analisadas simultaneamente. Acoplado-se esta química de alta velocidade com sistemas de ensaio de grande porte, o tempo gasto no estágio inicial para encontrar o guia dos projetos foi reduzido a alguns meses, na maioria dos casos, o que no passado consumia vários anos. Apesar da falta aparente de senso do estudo com a análise aleatória de alto porte, ela é frequentemente bem-sucedida na identificação dos compostos guias que apresentam a atividade farmacológica apropriada e são passíveis de modificações químicas adicionais. Construir e manter grandes bibliotecas de compostos é, entretanto, um empreendimento dispendioso, e é necessário entender que mesmo a maior das coleções de compostos praticáveis representa apenas diminuta fração do número de moléculas “farmacologicamente similares” que existem em teoria — estimadas em cerca de 10^{60} .

O problema com a análise aleatória é que muitos dos “acertos” detectados na avaliação inicial vêm a ser moléculas que apresentam características adversas em um fármaco, tais como peso molecular muito elevado, polaridade excessiva, ou a presença de grupamentos conhecidos por estarem associados com toxicidade. A “pré-avaliação” computadorizada das bibliotecas de compostos é frequentemente usada para eliminar estes compostos.

Os acertos identificados na análise inicial são usados como base para preparar grupos de homólogos com a química combinatória para estabelecer as características estruturais críticas em relação à ligação seletiva com o alvo. Vários ciclos repetitivos de síntese e de análise são usualmente necessários para identificar um ou mais compostos guias para o próximo estágio.

Produtos naturais como compostos guias

Historicamente, produtos naturais, derivados principalmente de fungos e de plantas, comprovaram ser fonte frutífera de novos agentes terapêuticos, particularmente no campo dos fármacos anti-infecciosos, anticancerígenos e imunossuppressores. Exemplos familiares incluem a penicilina, a estrepto-

micina e muitos outros antibióticos; alcaloides da vinca; **paclitaxel**; **ciclosporina**; **sirolimus (rapamicina)**. Estas substâncias servem presumivelmente como função protetora específica, tendo evoluído a ponto de reconhecerem com grande precisão as moléculas-alvo vulneráveis em organismos inimigos ou competidores. A superfície deste recurso foi apenas arranhada, e muitas companhias estão ativamente engajadas em gerar e testar bibliotecas de produtos naturais com o propósito de encontrar guias. Os fungos e outros microrganismos são particularmente apropriados para isto, porque eles são ubíquos, altamente diversificados e fáceis de coletar e cultivar em laboratório. Os compostos obtidos das plantas, dos animais ou dos organismos marinhos são muito mais trabalhosos para se produzir comercialmente. A principal dificuldade dos produtos naturais para serem compostos guias é que eles são, frequentemente, moléculas complexas difíceis de sintetizar ou de modificar pela química sintética convencional, de forma que a otimização do guia pode ser difícil e a produção comercial, muito dispendiosa.

OTIMIZAÇÃO DO GUIA

Os compostos guias encontrados por análise aleatória são a base para o próximo estágio, a otimização do guia, no qual o objetivo é (geralmente) aumentar a potência do composto no seu alvo e otimizá-lo com respeito a outras propriedades, tais como a seletividade e a estabilidade metabólica. Nesta fase, os testes aplicados incluem ampla faixa de ensaios em diferentes sistemas de teste, abrangendo estudos para medir a atividade e o tempo de atividade dos compostos *in vivo* (se possível, em modelos animais simulando os aspectos da situação clínica, Cap. 7) e observando os efeitos adversos nos animais, evidências de genotoxicidade e, usualmente, a possibilidade de absorção oral. O objetivo da fase da otimização do guia é identificar um ou mais *fármacos candidatos* adequados para desenvolvimento adicional.

Como mostrado na Figura 60.1, apenas um em cada quatro projetos é bem-sucedido na geração de um fármaco candidato, e isto pode levar até 5 anos. O problema mais comum ocorre quando a otimização do guia se mostra impossível; a despeito da química engenhosa e trabalhosa, os compostos guias, como adolescentes antissociais, recusam-se a abandonar os maus hábitos. Em outros casos, embora produzam os efeitos desejados na molécula-alvo e não apresentem outros defeitos óbvios, eles não produzem os efeitos esperados nos modelos animais da doença, implicando que o alvo não seja provavelmente bom. A minoria virtuosa prossegue para a próxima fase: o desenvolvimento pré-clínico.

DESENVOLVIMENTO PRÉ-CLÍNICO

O objetivo do desenvolvimento pré-clínico é satisfazer todas as exigências experimentais antes que um novo composto seja considerado pronto para ser testado pela primeira vez em seres humanos. O trabalho enquadra-se em quatro categorias principais.

1. Testes farmacológicos para analisar se o fármaco não produz quaisquer efeitos agudos obviamente perigosos, tais como constrição brônquica, disritmias cardíacas, alterações da pressão sanguínea e ataxia. Isto é denominado *farmacologia de segurança*.
2. Testes toxicológicos preliminares para eliminar a genotoxicidade e determinar a dose não tóxica máxima do fármaco (geralmente, administrado diariamente, por 28 dias, e testado em duas espécies). Tal como na análise usual para perda de peso e outras alterações grosseiras, os animais assim tratados são também examinados minuciosamente *post-mortem* no final da experiência, com o intuito de procurar evidências histológicas e bioquímicas de lesão tecidual.
3. Testes farmacocinéticos, incluindo estudos sobre absorção, metabolismo, distribuição e eliminação (estudos ADME) nos animais de laboratório.

4. Desenvolvimento químico e farmacêutico para analisar a viabilidade da síntese e da purificação em larga escala, avaliar a estabilidade do composto em várias situações e desenvolver a formulação adequada para os estudos clínicos.

Muito do trabalho do desenvolvimento pré-clínico, especialmente o que se relaciona com os assuntos de segurança, é realizado com um código operacional formal, conhecido com *Boa Prática Laboratorial* (GLP, do inglês, *Good Laboratory Practice*), que cobre aspectos como procedimentos de manutenção dos registros, análise de dados, calibração dos instrumentos e treinamento do pessoal. O objetivo do GLP é eliminar o erro humano tanto quanto possível e assegurar a confiabilidade dos dados submetidos às autoridades reguladoras; os laboratórios são regularmente monitorados para se observar sua aderência aos padrões GLP. A disciplina estrita ao se trabalhar com este código é geralmente inadequada à pesquisa criativa necessária nos estágios precoces da descoberta de um fármaco; assim, os padrões GLP não são adotados até que os projetos avancem além da fase de descoberta.

Aproximadamente metade dos compostos identificados como candidatos a fármaco falha durante a fase de desenvolvimento pré-clínico; quanto ao restante, um relatório detalhado é preparado para ser submetido às autoridades reguladoras, tais como a European Medicines Evaluation Agency, ou, nos Estados Unidos, a Food and Drug Administration, cuja permissão é necessária para prosseguir com os estudos em seres humanos. Esta permissão não é obtida com facilidade, e a autoridade reguladora pode recusar a permissão ou exigir que se realize algum trabalho adicional antes de conceder a aprovação.

O trabalho de desenvolvimento não clínico continua por todo o período dos ensaios clínicos, quando muito mais dados têm de ser gerados, particularmente em relação à toxicidade de longo prazo em animais. Se um fármaco estiver destinado a uso por tempo prolongado na clínica, os estudos toxicológicos podem ter que se estender por até 2 anos e incluir estudos demorados sobre os possíveis efeitos na fertilidade e no desenvolvimento fetal. A falha de um composto neste estágio é muito dispendiosa, e realizam-se esforços consideráveis, com o intuito de eliminar os compostos potencialmente tóxicos, muito mais precocemente no processo de descoberta do fármaco, pelo uso dos métodos *in vitro* ou até mesmo *in silico*.

DESENVOLVIMENTO CLÍNICO

O desenvolvimento clínico prossegue através de quatro fases distintas (ver Friedman *et al.*, 1996, para os detalhes).

- Os *estudos de fase I* são realizados em um pequeno grupo de voluntários saudáveis (normalmente 20-80) e seu objetivo é a procura de sinais de qualquer *efeito perigoso*, como, por exemplo, sobre função cardiovascular, respiratória, hepática ou renal; *tolerabilidade* (o fármaco produz sintomas desagradáveis, como cefaleia, náuseas e tonturas?) e *propriedades farmacocinéticas* (o fármaco é bem absorvido? Qual sua curva de concentração plasmática, em relação ao tempo? Há evidências de acúmulo ou de cinética não linear?). Os estudos de fase I podem também testar os efeitos farmacodinâmicos nos voluntários (p. ex., um novo composto analgésico bloqueia a dor induzida experimentalmente nos seres humanos? Quanto o efeito varia com a dose?).
- Os *estudos de fase II* são realizados com grupos de pacientes (normalmente 100-300) e perpetrados para testar a eficácia nas situações clínicas, e, se esta for confirmada, para estabelecer a dose a ser usada na fase III definitiva do estudo. Frequentemente, estes estudos cobrirão diferentes alterações clínicas (p. ex., depressão, estados de ansiedade e fobias), para identificar as possíveis indicações terapêuticas do novo composto e a

dose necessária. Somente serão estudados novos alvos para esses fármacos quando os ensaios clínicos da fase II estiverem completos e soubermos se a hipótese inicial foi ou não correta, e a falta da eficácia esperada é razão comum para o insucesso.

- Os *estudos de fase III* são os ensaios clínicos definitivos, aleatórios e duplos-cegos, realizados comumente como ensaios multicêntricos em milhares de pacientes, visando à comparação do novo fármaco com os comumente usados alternativamente. Estes estudos são extremamente dispendiosos, difíceis de organizar, e costumam levar anos para completarem-se, particularmente se o tratamento tiver como objetivo retardar a progressão de doença crônica. Não é incomum que um fármaco aparentemente muito efetivo nos grupos limitados de pacientes, testado na fase II, pareça bem menos impressionante sob as condições mais rigorosas dos ensaios clínicos de fase III.

▼ A condução do processo tem que estar de acordo com um código conhecido como a Boa Prática Clínica, que cobre cada detalhe do grupo de pacientes, dos métodos de coleta de dados, do registro da informação, da análise estatística e da documentação.²

Cada vez mais, tem sido necessária a inclusão de *análise farmacoeconômica* nos estudos de fase III (Cap.1), de modo que sejam analisados não somente os benefícios clínicos, mas também econômicos do novo tratamento.

No final da fase III, o fármaco será submetido à autoridade reguladora relevante para o licenciamento. O relatório exigido para isto é uma compilação maciça e detalhada dos dados pré-clínicos e clínicos. A avaliação pela autoridade reguladora demora normalmente 1 ano ou mais, e atrasos adicionais frequentemente surgem quando aspectos da submissão precisam ser esclarecidos ou mais dados são exigidos. Eventualmente, cerca de dois terços das submissões conseguem aprovação para o mercado. Em geral, apenas 11,5% dos compostos que entram na fase II são eventualmente aprovados (Munos, 2009). O aumento dessa proporção através de melhor seleção dos compostos no estágio laboratorial é um dos principais desafios para a indústria farmacêutica.

- Os *estudos de fase IV* compreendem o acompanhamento pós-comercialização obrigatório, destinado a detectar quaisquer efeitos adversos raros e em longo prazo que resultem do uso do fármaco em cenário clínico com muitos milhares de pacientes. Tais eventos podem limitar o uso do fármaco a grupos particulares de pacientes, ou até mesmo levar à suspensão do fármaco.³

BIOFÁRMACOS

Os “biofármacos”, ou seja, agentes terapêuticos produzidos pela biotecnologia, e não pela química sintética convencional, são discutidos no Capítulo 59. Tais agentes terapêuticos compreendem proporção crescente — atualmente, cerca de 30% — dos novos produtos registrados a cada ano. Os princípios subjacentes ao desenvolvimento e ao teste dos produtos biofarmacêuticos são, basicamente, os mesmos dos fármacos sintéticos. Na prática, os biofármacos apresentam menos proble-

mas toxicológicos que os fármacos sintéticos,⁴ porém mais problemas relacionados à produção, ao controle de qualidade e à oferta. Walsh (2003) cobre este campo especializado com maiores detalhes.

ASPECTOS COMERCIAIS

A Figura 60.1 mostra o tempo aproximado dispendido em um destes projetos e a taxa de atrito (em cada estágio e geral) baseada em dados recentes de várias grandes companhias farmacêuticas. As mensagens-chave são (i) que se trata de empreendimento de risco elevado, com apenas um projeto de descoberta de fármaco em 50, conseguindo alcançar seu objetivo para colocar um novo fármaco no mercado, (ii) que demora muito tempo — cerca de 12 anos, em média, e (iii) que custa muito dinheiro desenvolver um fármaco (foram incompreensíveis 3,9 bilhões de dólares em 2008; ver Munos, 2009).⁵ Em qualquer projeto, o custo sobe rapidamente à medida que o desenvolvimento prossegue, sendo os ensaios clínicos de fase III e os estudos toxicológicos a longo prazo particularmente dispendiosos. O fator tempo é crucial, porque o novo fármaco tem que ser patenteado, geralmente, no final da fase da descoberta, e o período de exclusividade (20 anos na maioria dos países), durante os quais a companhia fica livre da competição no mercado, começa nesta data. Depois de 20 anos, a patente expira e outras companhias, que não tiveram que arcar com os custos do desenvolvimento, estão livres para fabricar e vender o fármaco mais barato, de forma que as receitas da companhia original diminuem rapidamente daí por diante. As patentes de muitos fármacos lucrativos atualmente utilizados terminarão entre 2010 e 2015, aumentando os problemas industriais. A redução do tempo de desenvolvimento depois da patente é importante preocupação para todas as companhias, porém até então, se manteve teimosamente em torno de 10 anos, parcialmente porque as autoridades regulamentadoras estão exigindo mais dados clínicos antes que concedam a licença. Na prática, apenas um fármaco em três que entram no mercado traz retorno suficiente para cobrir seu custo de desenvolvimento. O sucesso para a companhia depende de este fármaco gerar lucro suficiente para pagar o restante que não foi aprovado.⁶

PERSPECTIVAS PARA O FUTURO

Desde por volta de 1990, o processo de descoberta de fármacos tem estado no meio de substancial revolução metodológica, seguindo-se à rápida ascendência da biologia molecular, genética e informática, entre grandes expectativas de que isto poderia trazer dividendos marcantes em termos de rapidez, custo e taxa de sucesso. A avaliação em grande escala emergiu indubitavelmente como uma poderosa tecnologia para o encontro do guia, porém, de maneira geral, os benefícios não estão ainda esclarecidos: os custos aumentaram progressiva-

²Códigos semelhantes altamente detalhados precisam ser seguidos nos testes laboratoriais para determinar a segurança (Boa Prática Laboratorial; ver texto) e a manufatura do fármaco (Boa Prática na Manufatura).

³Casos rumorosos recentes incluem a retirada do mercado do **rofecoxibe** (um inibidor da ciclo-oxigenase-2; Cap. 26), quando se descobriu que ele aumenta a frequência de crises cardíacas, e da **cerivastatina** (Cap. 23), um fármaco redutor dos níveis de colesterol, quando se descobriu que ele causa lesões musculares severas em alguns pacientes.

⁴A grande toxicidade observada em voluntários humanos, em 2006, na fase I de testes do anticorpo monoclonal TGN 1412 (Cap. 59), mostrou que isso não era confiável, e levou à restrição substancial dos padrões (e redução do desenvolvimento dos biofármacos).

⁵Estas estimativas de custo têm sido bastante questionadas pelos comentaristas (Angell, 2004), que discutem o fato de as companhias farmacêuticas superestimarem seus custos várias vezes para justificar os preços elevados dos fármacos.

⁶Na verdade, as companhias gastam duas vezes mais com a propaganda e com a administração do que com a pesquisa e desenvolvimento.

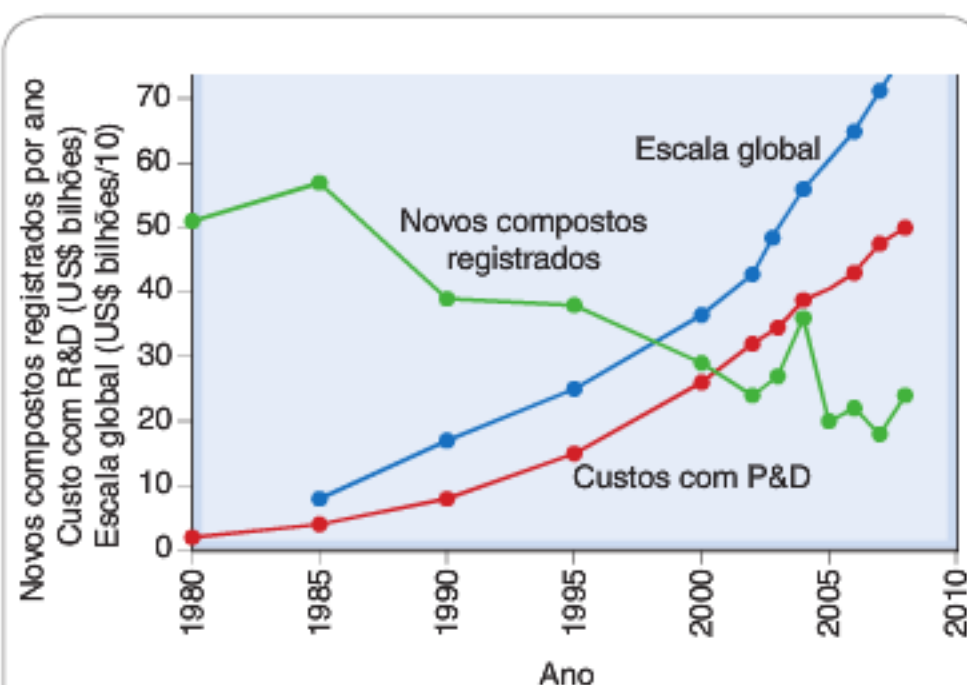


Fig. 60.2 Gasto com pesquisa e desenvolvimento (R&D, do inglês, *research and development*), vendas e registros de novos fármacos, 1980-2010. Os registros referem-se a novas entidades químicas (incluindo biofármacos e excluindo novas formulações e combinações dos compostos existentes e registrados). (Dados de várias fontes, como o Centre for Medicines Research, Pharmaceutical Research and Manufacturers Association of America.)

mente, a taxa de sucesso não melhorou (Fig. 60.2) e os tempos de desenvolvimento não diminuíram.

A Figura 60.2 ilustra o constante declínio no número de medicamentos novos lançados nos principais mercados mundiais, apesar dos custos crescentes e da tecnologia aprimorada. Há muita especulação sobre as causas; a visão otimista (ver adiante) é que menor número de fármacos, porém melhores, vêm sendo introduzidos, e que o recente salto tecnológico ainda precisa provocar seu impacto.

Se os novos fármacos que estão sendo desenvolvidos melhorarem a qualidade dos cuidados médicos, há espaço para otimismo. Nos anos recentes ("pré-revolucionários"), os fármacos sintéticos dirigidos para novos alvos (p. ex., inibidores seletivos da captação de serotonina, estatinas e o inibidor da quinase *imatinibe*) trouxeram importantes contribuições aos tratamentos dos pacientes. Mesmo que as novas tecnologias não aumentem a produtividade, podemos esperar, com razão, que sua capacidade de tornar novos alvos disponíveis para a máquina de descoberta de fármacos terá efeito real nos cuidados com o paciente.

As tendências a serem observadas incluem o arsenal crescente dos produtos biofarmacêuticos, particularmente os anticorpos monoclonais, tais como o **trastuzumabe** (anticorpo contra o receptor de estrógeno, usado para tratar o câncer de mama) e o **infiximabe** (anticorpo contra o fator de necrose tumoral, usado para tratar processos inflamatórios; Cap. 26); estes são exemplos recentes e bem-sucedidos, e outros estão na linha de produção. Outra modificação provável será o uso da genotipagem para "individualizar" os tratamentos com fármacos, reduzindo a probabilidade de administrar fármacos àqueles que "não respondem" ao seu uso (ver Cap. 11, que resume o estado atual da "medicina personalizada"). As implicações para a descoberta de fármacos serão profundas; para a compartimentalização terapêutica, resultante da população de pacientes, significará que o mercado diminuirá, finalizando a confiança nos "produtos-cópia", referidos anteriormente. Ao mesmo tempo, os ensaios clínicos tornar-se-ão mais complexos (e dispendiosos), pois diferentes grupos genotípicos terão que ser incluídos no desenho do ensaio. A esperança é que a eficácia terapêutica será melhorada, e não que será uma rota para desenvolver fármacos com menor custo e mais rapidez. Entretanto, existe concordância geral de que o *modus operandi* atual é comercialmente insustentável (Munos, 2009). Os custos e os requisitos regulamentares continuam a aumentar, e a utilização antecipada da genômica para definir subgrupos de pacientes que apresentam tendência para responder a determinados agentes terapêuticos (Cap. 11) significará fragmentação do mercado, à medida que nos afastamos do enfoque "um fármaco funciona para tudo", que encorajou as companhias farmacêuticas a focalizarem seus esforços na produção de fármacos "arrasa quarteirão". Será necessário maior número de fármacos direcionados para pequenos grupos de pacientes, embora o custo para desenvolver esse tipo de fármaco e um "arrasa quarteirão" seja o mesmo, assim como o risco de falhar.

UMA PALAVRA FINAL

Nos últimos anos, a indústria farmacêutica atraiu muita publicidade negativa, em parte merecidamente, com relação ao preço dos fármacos e aos lucros, não divulgação de dados adversos nos ensaios clínicos, relutância em enfrentar problemas importantes de saúde global, tais como a tuberculose e a malária, práticas agressivas de mercado e muito mais (Angell, 2004). É necessário lembrar, no entanto, que, apesar de suas falhas, a indústria foi responsável pela maioria dos avanços terapêuticos nos últimos 50 anos, sem os quais os cuidados médicos teriam efetivamente permanecido estacionários.

REFERÊNCIAS E LEITURA ADICIONAL

- Angell, M., 2004. The truth about the drug companies. Random House, New York. (*Um ataque violento dirigido contra as práticas comerciais das companhias farmacêuticas*)
- Betz, U.A.K., 2005. How many genomics targets can a portfolio afford? Drug Discov. Today 10, 1057-1063. (*Análise interessante - apesar do título estranho - de abordagens para a identificação de alvos nos programas para a descoberta de fármacos*)
- Drews, J., 1998. In quest of tomorrow's medicines. Springer, New York. (*Relato cuidadoso e não técnico da história, dos princípios e dos rumos futuros da descoberta de fármacos*)
- Evans, W.E., Relling, M.V., 2004. Moving towards individualised medicine with pharmacogenomics. Nature 429, 464-468. (*Bom artigo de revisão que discute a provável influência da farmacogenômica sobre a terapêutica*)
- Friedman, L.M., Furberg, C.D., DeMets, D.L., 1996. Fundamentals of clinical trials, third ed. Mosby, St Louis. (*Livro clássico*)
- Hopkins, A.L., Groom, C.R., 2002. The druggable genome. Nat. Rev. Drug Discov. 1, 727-730. (*Análise interessante do número de possíveis alvos farmacológicos revelados pelo genoma humano*)
- Hüser, J. (Ed.), 2006. High throughput screening in drug discovery. Vol. 35 of Methods and principles in drug discovery. Wiley-VCH, Weinheim. (*Livro abrangente que cobre todos os aspectos desta tecnologia*)
- Kramer, R., Cohen, D., 2004. Functional genomics to new drug targets. Nat. Rev. Drug Discov. 3, 965-972. (*Descreve as várias abordagens para o encontro de novos alvos farmacológicos, começando pelos dados do genoma*)
- Lindsay, M.A., 2003. Target discovery. Nat. Rev. Drug Discov. 2, 831-836. (*Discussão bem ponderada do uso de abordagens genômicas para a descoberta de novos alvos farmacológicos; tem uma postura mais realista do que muitos outros*)
- Munos, B., 2009. Lessons from 60 years of pharmaceutical innovation. Nat. Rev. Drug Discov. 8, 959-968. (*Resumo informativo do atual status da indústria de descoberta de fármacos, deixando claro que o modus operandi bem-sucedido no passado não é mais sustentável*)
- Rang, H.P. (Ed.), 2006. Drug discovery and development. Elsevier, Amsterdam. (*Livro pequeno que descreve os princípios e a prática da descoberta e do desenvolvimento de fármacos no começo do século XXI*)
- Sundberg, S.A., 2000. High-throughput and ultra-high-throughput screening: solution and cell-based approaches. Curr. Opin. Biotechnol. 11, 47-53.
- Walsh, G., 2003. Biopharmaceuticals, second ed. Wiley, Chichester. (*Livro completo que trata de todos os aspectos da descoberta, do desenvolvimento e dos usos dos biofármacos*)

Apêndice

Alguns agentes farmacológicos importantes

Os estudantes podem sentir-se intimidados com o número de fármacos descritos nos textos de farmacologia. Nós deveríamos enfatizar que é mais importante entender os princípios gerais farmacológicos e valorizar a farmacologia das principais classes de fármacos, do que tentar memorizar detalhes de agentes individuais. Fármacos específicos são mais bem aprendidos quando são encontrados em um quadro de tópicos particulares (p. ex., transmissão noradrenérgica), durante as aulas práticas ou (para fármacos terapêuticos) ao lado do leito do paciente. A lista fornecida adiante dá exemplos de alguns dos agentes farmacológicos mais importantes. Ela não tem a intenção de ser o ponto de partida para se aprender farmacologia, e devemos ter prudência em relação a memorizar listas de nomes e propriedades. Os importantes agentes que listamos aqui foram selecionados subjetivamente; eles incluem (mas não se limitam a) os 100 fármacos que mais foram prescritos recentemente pelos mais renomados médicos no Reino Unido (Baker, 2010). Os exemplos que fornecemos aqui estão divididos em agentes de importância primária e secundária. Para estudantes de algum assunto em particular, e em diferentes regiões geográficas, uma ou outra classe de fármacos terá maior ou menor importância (p. ex., anti-helmínticos são muito importantes para veterinários e para todos os clínicos em regiões onde a helmintíase é comum), portanto estas categorias significam somente um guia amplo. A lista inclui não somente fármacos usados terapêuticamente, mas também mediadores/transmissores endógenos e certos fármacos importantes utilizados principalmente como ferramentas experimentais — especialmente importantes para estudantes de farmacologia básica ou aplicada como uma matéria científica —, e fármacos utilizados para propósitos recreativos (entretenimento) em vez de terapêuticos. Alguns mediadores endógenos (p. ex., epinefrina [adrenalina]) são também fármacos terapêuticos importantes.

O General Medical Council's Tomorrow's Doctors' Setembro de 2009; <http://www.gmc-uk.org/>) especifica que os estudantes devem ser capazes de demonstrar conhecimento sobre as ações dos fármacos; a terapêutica e a farmacocinética; seus defeitos adversos e suas interações, incluindo para tratamentos diversos, condições de longo prazo e medicamentos não prescritos, e também incluem efeitos de fármacos sobre a população, como a variedade de resistência a antibióticos. O conhecimento útil dos fármacos na categoria "importância primária", incluindo os efeitos e modo de ação, e (para aqueles utilizados terapêuticamente) as propriedades farmacocinéticas, efeitos adversos, toxicidade e principais usos, devem ser construídos gradualmente, de acordo com os estudos.

Para os fármacos na categoria secundária, é geralmente suficiente estar informado sobre o mecanismo de ação e compreender como eles diferem daqueles da categoria primária, quando for relevante.

A escolha dos fármacos no uso clínico é inevitavelmente arbitrária. Os comitês de formulários hospitalares (nos quais os farmacêuticos desempenham papel crucial) lutam para escolher quais os fármacos individuais que se devem armazenar na farmácia. Há uma disputa entre o armazenamento de vários fármacos individuais de uma mesma categoria, para cada uma das quais há grande evidência de eficácia para indicações distintas, e o armazenamento de um fármaco de escolha mais restrita baseada em evidências indiretas de que a eficácia é possivelmente uma característica comum de diferentes membros de determinada classe de fármacos. Variações locais poderão ser encontradas (p. ex., o inibidor da enzima conversora de angiotensina ou fármacos anti-inflamatórios não esteroidais são armazenados na farmácia do hospital). Se o estudante ou clínico (p. ex., médico, dentista, veterinário ou enfermeiro) passar a utilizá-los (p. ex., quando passam a trabalhar em um novo hospital) em perfeita aprovação dos seus princípios gerais de farmacologia e das especificidades de várias classes dos agentes envolvidos, ele será capaz de observar e entender os detalhes dos agentes mais favoráveis localmente e usá-los de maneira sensata. Os fármacos estão agrupados amplamente nos capítulos do texto e alguns aparecem mais de uma vez nas listas.

REFERÊNCIA

Baker, E.H., 2010. The challenge of developing safe and effective prescribers: is a student formulary the way forward? *Br. J. Clin. Pharmacol.* In press.

NOTAS

(Observação: A designação não exclui algum papel terapêutico específico — por exemplo, nicotina e cocaína são usadas tanto terapêuticamente como recreacionalmente; a epinefrina é usada tanto para fins terapêuticos quanto como um mediador; em contrapartida, alguns fármacos terapêuticos, como a morfina ou outros analgésicos opioides, são usados como recreacionais por algumas pessoas.)

med./transm. = mediador/transmissor

ferr. exp. = ferramenta experimental

recreac = usado especificamente para objetivos recreacionais

antag = antagonista

Primário

Secundário

1. Transmissão colinérgica (Cap. 13)

Agonistas

acetilcolina (med./transm.)
 suxametônio
 nicotina (recreac)

carbacol
 pilocarpina

Antagonistas

atropina
 tubocurarina (ferr. exp.)
 hexametônio (ferr. exp.)
 vecurônio
 oxibutinina
 toxina botulínica (ação pré-sináptica)

tropicamida
 pirenzepina
 atracúrio
 α -bungarotoxina (ferr. exp.)
 toxina

Anticolinesterases e fármacos relacionados

neostigmina
 edrofônio
 donepezila

piridostigmina
 pralidoxima: reativador da
 colinesterase

2. Transmissão noradrenérgica (Cap. 14)

Agonistas

epinefrina (adrenalina) (med./transm.)
 norepinefrina (noradrenalina)
 (med./transm.)
 isoprenalina (isoproterenol) (ferr. exp.)
 salbutamol

clonidina
 felinefrina
 dopamina (med./transm.)
 dobutamina

Antagonistas

propranolol
 atenolol
 metoprolol
 bisoprolol

prazosina
 doxazosina
 tamusolina

Fármacos que afetam os neurônios noradrenérgicos

cocaína (recreac) (Cap. 48)
 tiamina (ferr. exp.)
 metildopa (Cap. 22)
 anfetamina (recreac) (Cap. 48)

guanetidina (ferr. exp.)
 reserpina (ferr. exp.)
 amitriptilina (Cap. 46)
 α -metiltirosina
 (ferr. exp.)
 fenelzina (Cap. 46)

Primário

Secundário

3. 5-Hidroxitriptamina (serotonina) (Cap. 15)

Fármacos que agem nos receptores 5-HT (ver Cap. 46 para inibidores da captação de 5-HT)

5-HT (serotonina) (med./transm.)

ergotamina/
 di-hidroergotamina

LSD (recreac)

metoclopramida

ondansetrona

granisetrona

metissergida

pizotifeno

triptanos (p. ex., sumatriptano)

cetotifeno

5-HT, 5-hidroxitriptamina; LSD, dietilamida do ácido lisérgico.

4. Purinas (Cap. 16)

Fármacos/mediadores que agem nos purinorreceptores ou na captação da purina

adenosina (med./transm.)
 (+ terap.: Cap. 21)

dipiridamol

teofilina, aminofilina

prasugrel (Cap. 24)

caféina (recreac)

ATP (med./transm.)

ADP (med./transm.)

clopidogrel

Primário

Secundário

5. Hormônios locais (Cap. 17)

Citocinas (todos: med./trasm.)

interleucinas
quimiocinas
fator de necrose tumoral)

Antagonistas do fator de necrose tumoral etanerceptores, infliximabe

interferonas (med./trasm.)
fatores estimulantes de colônias (Cap.25)
(med./trasm.)

Histamina e antagonistas (H₁ e H₂)

histamina (med./trasm.)	fexofenadina
cetirizina	ciclizina
prometazina	
ranitidina	
cimetidina	

Eicosanoides e substâncias relacionadas

prostaglandinas E e F (med./trasm.)	fator de ativação
prostaglandina I ₂ (med./trasm.)	plaquetária (med./trasm.)
tromboxano A ₂ (med./trasm.)	latanoprost lipoxinas
leucotrienos (med./trasm.)	(med./trasm.)

Peptídeos inflamatórios

bradicinina	icatibanto (antagonista da bradicinina)
	substância P
	gene relacionado à calcitonina
	neurocinina A

6. Carabinoides e fármacos relacionados (Cap. 18)

Δ^9 -tetra-hidrocanabinol (recreac)	nabilona
anandamida (med./trasm.)	

Primário

Secundário

7. Óxido nítrico (Cap. 20)

óxido nítrico (med./trasm.)
L-N ^G -monometil (med./trasm.) arginina (L-NMMA) (ferr. exp.)

8. O coração (Cap. 21)

Fármacos antidisríticos (Classificação de Vaughan-Williams)

Classe I	lidocaína	flecainida
Classe II	metoprolol	
Classe III	amiodarona	sotalol
Classe IV	verapamil	
Não classificados	adenosina	
	digoxina	

Fármacos antianginosos**Nitratos**

trinitrato de glicerila
mononitrato de isossorbida
nicorandil (combinado com ativação do canal K⁺)

 β -bloqueadores

metoprolol

Antagonistas do cálcio

diltiazem

Primário

Secundário

9. O sistema vascular (Cap. 22)

Fármacos anti-hipertensivos (A, B, C e D)

A: inibidores da enzima conversora de angiotensina e antagonistas da angiotensina II (receptores AT₁)

captopril	lisinopril
ramipril	trandolapril
losartana	irbesartana
candesartana	

B: antagonistas de receptores β-adrenérgicos

metoprolol

C: antagonistas do cálcio

amlodipino
nifedipino

D: tiazidas e diuréticos relacionados

bendroflumetiazida
hidroclorotiazida
indapamida
clortalidona

Antagonistas dos receptores α₁-adrenérgicos

doxazosina

Outros vasodilatadores

hidralazina	minoxidil
	nitroprussiato
	alisquireno (inibidor da renina)

Fármacos que agem centralmente

metildopa
moxonidina

Fármacos utilizados na insuficiência cardíaca e choque
Diuréticos (ver também Cap. 28)

furosemida
amilorida
espironolactona
eplerenona

Inibidores da enzima conversora de angiotensina e antagonistas AT₁: ver tabela de anti-hipertensivos anteriormente**Glicosídeo cardíaco**

digoxina

Fármacos que agem nos receptores adrenérgicos

carvedilol
dobutamina
bisoprolol
dopamina
metoprolol

Vasodiladores

hidralazina
ativadores de canal de K⁺
monidrato de isossorbida

Hipertensão pulmonar

epoprostenol
iloprost
sildenafil
bosentana

Primário

Secundário

10. Aterosclerose e dislipidemias (Cap. 23)

sinvastatina	ezetimiba
atorvastatina	pravastatina
	fibratos (genfibrozila, fenofibrato)
	resinas derivadas de ácido nicotínico (colestiramina, coselevam)
	óleo de peixe

11. Hemostasia e trombose (Cap. 24)

Anticoagulantes orais e fármacos relacionados

varfarina	rivaroxabana
vitamina K (antag)	
etexilato de dabigatran	

Fármacos relacionados à heparina e fármacos análogos

heparina	protamina (antag)
enoxaparina	fondaparinux

Fármacos antiplaquetários

aspirina	dipiridamol
clopidogrel	epoprostenol
abciximabe	prasugrel

Fármacos fibrinolíticos e inibidores da fibrinólise

estreptoquinase
ativador tecidual do plasminogênio
ácido tranexâmico (inibidor)

12. Hematínicos e fármacos relacionados (Cap. 25)

sulfato ferroso	filgrastim
desferrioxamina (quelante do ferro)	hidroxicarbamida (hidroxiureia)
ácido fólico	eculizumabe
hidroxocobalamina	
epoetina	

Primário

Secundário

13. Fármacos antiinflamatórios e imunossupressores (Cap. 26)**Inibidores de ciclo-oxigenase (AINEs)**

aspirina (Cap. 24)	indometacina
paracetamol (acetaminofeno)	diclofenaco
ibuprofeno	coxibes (ex.: celecoxibe)
naproxeno	

Fármacos antirreumáticos modificadores da doença (ARMDs)

metotrexato	complexos de ouro
antagonista do fator de necrose tumoral:	(p. ex., auranofina)
etanercepte, infliximabe	hidroxicloroquina
glicocorticoides (p. ex., prednisolona)	penicilamina
	sulfassalazina

Fármacos imunossupressores

azatioprina	anacinra (antagonista da interleucina 1)
ciclosporina	
tacrolimo	
metotrexato	
prednisolona	

Fármacos usados na gota

AINEs (ver acima)	colchicina
alopurinol (profilaxia)	probenecida (profilaxia)
	sulfimpirazona

AINEs, fármacos anti-inflamatórios não esteroidais.

Primário

Secundário

15. O rim (Cap. 28)**Tiazidas e diuréticos relacionados**

bendroflumetiazida, ver também a Tabela 9.

Diuréticos de alça

furosemida	bumetanida
------------	------------

Diuréticos poupadores de K⁺

espironolactona	triantereno
amilorida	eplerenona

Diuréticos osmóticos

manitol

Inibidores da anidrase carbônica

acetazolamida

Agonistas e antagonistas do hormônio**antidiurético (vasopressina) V₂**

desmopressina	demeclociclina (antag)
---------------	------------------------

Resina de troca aniônica

sevelâmer

14. Sistema respiratório (Cap. 27)**Agonistas dos receptores β_2 -adrenérgicos**

salbuterol	terbutalina
salmeterol	formeterol

Glicocorticoides inalatórios

beclometasona
mometasona

Antagonistas muscarínicos inalatórios

ipratrópio	tiotrópio
------------	-----------

Alcaloides da xantina

teofilina

Antagonistas dos leucotrienos e inibidores da 5-lipo-oxigenase

montelukaste
zileutona

Anti-imunoglobulina E

omalizumabe

Fármacos antitussígenos

codeína

Primário

Secundário

16. Sistema gastrointestinal (Cap. 29)

Antiácidos e cicatrizantes de úlcera

magnésio ou sais de alumínio	sucralfato (complexos)
alginate	de alumínio

Antagonistas do receptor H₂

ranitidina	cimetidina
------------	------------

Inibidores da bomba de prótons

omeprazol
lansoprazol

Antibióticos para *Helicobacter pylori*

amoxicilina
claritromicina
metronidazol

Análogos da prostaglandina

misoprostol

Laxativos

lactulose	picossulfato de sódio
senna	
formadores de volume	
(p. ex., casca de <i>ispaghula</i>)	

Antieméticos

fenotiazinas	
anti-histamínicos	
domperidona	granisetrona
metoclopramida	nabilona
ondansetrona	aprepitanto

Fármacos antidiarreicos

codeína
loperamida

Fármacos para doenças intestinais inflamatórias

prednisolona	mesalazina
sulfassalazina	

Antiespasmódicos

hioscina
ciclizina

Secretagogos gástricos

gastrina (med./transm.)	pentagastrina
-------------------------	---------------

Primário

Secundário

17. Pâncreas endócrino e fármacos relacionados (Cap. 30)

Hormônios

insulina	amilina (med./transm.)
insulina glargina	somatostatina (med./transm.)
insulina lispro	
glucagon	
incretinas (GIP, GLP1)	

Fármacos que agem no receptor sulfonilureia

tolbutamida	nateglinida
gliclazida	gliburida

Biguanida

metformina

Inibidor da α -glicosidase

acarbose

Tiazolidinedionas

rosiglitazona
pioglitazona

Incretinas miméticas e fármacos relacionados

exenatida	vildagliptina
sitagliptina	

18. Obesidade (Cap. 31)

leptina (med./transm.)	neuropeptídeo Y (med./transm.)
	orlistate

19. Córtex da suprarrenal e hipófise (Cap. 32)

Glicocorticoides e fármacos relacionados

hidrocortisona (med./transm.)	metirapona (bloqueador de síntese)
prednisolona	
dexametasona	

Mineralocorticoides (e seus antagonistas)

aldosterona (med./transm.)	eplerenona (antagonista)
fludrocortisona	
espironolactona (antagonista)	

Hormônios pituitários e fármacos relacionados

corticotropina (hormônio adrenocorticotrófico) (med./transm.)	
hormônio do crescimento (med./transm.)	semorrelina (análogo hormonal liberador do hormônio do crescimento)
somatostatina (med./transm.)	
octreotida	lanreotida
vasopressina (med./transm.)	desmopressina
ocitocina (med./transm.)	
prolactina (med./transm.)	
gonadorrelina	
bromocriptina	

Primário

Secundário

25. Anestésicos gerais (Cap. 40)**Inalatórios**

fluranos (enflurano, isoflurano, desflurano, sevoflurano)
óxido nitroso

éter, clorofórmio,
halotano (inter. hist.)

Intravenosos

propofol
etomidato
tiopental

midazolam

cetamina

26. Analgésicos e fármacos relacionados (Cap. 41)**Opioides e fármacos relacionados**

morfina
codeína
fentanila
petidina
naloxona (antagonista)

oxicodona

metadona
diamorfina (recreac)
naltrexona (antagonista)

Analgésicos leves

aspirina e outros AINEs
paracetamol

Outros fármacos analgésicos

tramadol
carbamazepina
gabapentina
amitriptilina

Outros compostos envolvidos na nocicepção

encefalinas e endorfinas: dinorfina
(med./transm.)
capsaicina (ferr. exp.)

27. Anestésicos locais e outros fármacos que afetam os canais de sódio e potássio (Cap. 42)**Anestésicos locais**

lidocaína
bupivacaína (e levobupivacaína)

tetracaína (ametocaína)
ropivacaína

Bloqueadores seletivos do canal de sódio

tetrodotoxina (ferr. exp.)

Antagonistas do canal de potássio

tetraetilamônio (ferr. exp.)
sulfonilureias (Cap. 30)

Ativadores do canal de potássio (Cap. 22 e Tabela 17)

nicorandil

minoxidil
cromacalim

Primário

Secundário

28. Ansiolíticos, hipnóticos e correlatos (Cap. 43)**Antidepressivos usados como fármacos ansiolíticos (ver também Cap. 46)**

fluoxetina
paroxetina
sertralina

Benzodiazepínicos e correlatos

temazepam
diazepam
midazolam

nitrazepam
lorazepam
flumazenil (antagonista)
zopiclona

Outros

buspirona (agonista do receptor 5-HT_{1A})

ppropranolol
(bloqueador beta)
fármacos antiepilépticos
(p. ex., gabapentina,
valproato)

29. Fármacos antiepilépticos e relaxantes musculares que agem centralmente (Cap. 44)

carbamazepina

fenobarbital

valproato

diazepam

vigabatrina

clonazepam

gabapentina

etossuximida

lamotrigina

leviteracetam

baclofeno

fenitoína

30. Fármacos antipsicóticos**Clássicos**

clorpromazina
haloperidol

flufenazina
tioridazina

Atípicos

clozapina
olanzapina

risperidona
sulpirida

Primário

Secundário

31. Fármacos usados nas alterações da afetividade (Cap.46)**Antidepressivos tricíclicos**

amitriptilina

imipramida

Inibidores seletivos da captação de serotonina (5-HT)

fluoxetina

flavoxamina

sertralina

Inibidores da monoamino-oxidase

moclobemida ('RIMA')

fenelzina

tranilcipromina

Antidepressivos mistos

venlafaxina

trazodona

bupropiona

Estabilizadores do humor

lítio

fármacos antipsicóticos

carbamazepina

atípicos (p. ex., olanzapina)

32. Estimulantes do sistema nervoso central e psicotomiméticos (Cap. 47)

anfetamina (recreac)

LSD (recreac)

cocaína (recreac)

fenciclidina (recreac)

cafeína (recreac)

estricnina (ferr. exp.)

metilfenidato

bicuculina (ferr. exp.)

MDMA ("ecstasy")

pentilenotetrazol (ferr. exp.)

LSD, dietilamida do ácido lisérgico; MDMA, metilenodioximetanfetamina.

33. Dependência e abuso de fármacos (Cap. 48)

opióceos (morfina, dimorfina — heroína)

 Δ^9 -tetra-hidrocanabinol (recreac)

nicotina (recreac)

anfetamina (recreac)

etanol (recreac)

solventes (recreac)

cocaína (recreac)

benzodiazepínicos

Primário

Secundário

34. Agentes antibacterianos (Cap. 50)**Inibidores da parede celular bacteriana**

benzilpenicilina

piperacilina

amoxicilina

flucloxacilina

cefalosporinas (cefadroxila, cefotaxima, ceftriaxona)

vancomicina

Inibidor da topoisomerase

ciprofloxacina

Inibidores do folato

trimetoprima

sulfonamidas

Inibidores da síntese de proteínas bacterianas

gentamicina

amicacina

tetraciclina

cloranfenicol

eritromicina

claritromicina

Fármacos antianaeróbios

metronidazol

benzilpenicilina

Agentes antimicobacterianos

isoniazida

etambutol

rifampicina

estreptomicina

pirazinamida

dapsona

clofazimina

Primário

Secundário

35. Agentes antivirais (Cap. 51)

Inibidores da DNA polimerase

aciclovir

foscarnete

ganciclovir

tribavirina (ribavirina)

Inibidores da transcriptase reversa

zidovudina (AZT)

didanosina

lamivudina

efavirenz (inibidor não nucleosídeo)

Inibidor de protease

saquinavir

indinavir

Imunomoduladores

interferonas (med./transm.)

Inibidores da neuramidase

zanamavir

Inibidor da fusão do HIV à célula hospedeira

enfuvirtide

Inibidor da entrada viral

maraviroque

36. Fármacos antifúngicos (Cap. 52)

Antibióticos poliênicos

anfotericina B

nistatina

Azóis

fluconazol

miconazol

Antimetabólicos

flucitosina

Outros

terbinafina

equinocandina B

Primário

Secundário

37. Fármacos antiprotozoários (Cap. 53)

Antimaláricos

cloroquina

pirimetamina mais sulfadoxina

quinina

artemesinina

primaquina

Para *Pneumocystis pneumoniae*

cotrimoxazol (altas doses)

pentamidina

Fármacos amebicidas

metronidazol

Fármacos leishmanicidas

antimoniais (p. ex., estibogliconato)

pentamidina

Fármacos tripanossomicidas

suramina

pentamidina

Fármacos toxoplasmicidas

pirimetamina-sulfadiazina

38. Fármacos anti-helmínticos (Cap. 54)

Ampla espectro

mebendazol

Nematelmintos, nematoides

piperazina

levamisol (nematelmintos)

Esquistossomos

praziquantel

Cegueira dos rios

ivermectina

Primário

Secundário

39. Fármacos anticâncer (Cap. 55)

Agentes alquilantes e compostos relacionados

ciclofosfamida	lomustina
melfalana	bussulfano
cisplatina	clorambucila

Antimetabólitos

citarabina	fluoruracila
metotrexato	mercaptopurina
tioguanina	
pentostatina	gencitabina

Antibióticos citotóxicos

doxorubicina	
bleomicina	dactinomicina

Derivados de plantas

alcaloides da vinca (vincristina, vimblastina)	etoposídeo
taxanas (paclitaxel, docetaxel)	
irinotecano	

Hormônios e fármacos relacionados

prednisolona	
dexametasona	
flutamida	
buserrelina	anastrozol
tamoxifeno	

Anticorpos monoclonais

rituximabe	eriotinibe
trastuzumabe	serafinibe
panitumumabe	
bevacizumabe	

Primário

Secundário

40. Tratamento de envenenamento (Cap. 57)

carvão ativo
acetilcisteína
naloxona

(Este apêndice foi originalmente adaptado de Dale M M, Dickenson A H, Haylett D G 1996 Companion to pharmacology, 2nd edn. Churchill Livingstone, Edinburgh, com permissão.)

(página deixada intencionalmente em branco)

Índice

Os números das páginas seguidos de “f” indicam figuras, “t” indicam tabelas e “q” indicam quadros.

A

- Abacavir, 643, 647q
e HLAB*5701, 135
efeitos adversos, 707
- Abatacepte, 330, 331t, 718t
- Abciximabe, 69, 305
- Absorção, fármacos, 106-110, 107f, 110q
efeito na variação da taxa de, 126
fatores gastrintestinais que afetam a, 106-108
interações farmacocinéticas, 693
métodos para atrasar, 109
no intestino, 106
- Abuso de fármacos/drogas, 592-597
ver também Dependência; *fármacos/drogas específicos*
- Acamprosato, dependência de álcool, 597q, 605q5q, 607
- Ação dos fármacos
aspectos celulares, 49-65
aspectos moleculares, 20-48
locais de, 149
no sistema nervoso central, 445-446, 445q
princípios gerais, 6-19
- Acarbose, 382, 383q
- ACAT (acil coenzima A: colesterol aciltransferase), 286
- ACE *ver* Enzima conversora de angiotensina (ECA)
- Aceclofenaco, 319t
- Acemetacina, 319t
- Acetaldeído, 605-606
- Acetaminofeno *ver* Paracetamol
- Acetazolamida, 109, 356
- Acetilação, 134-135, 228
- Acetilcisteína, 325, 701
- Acetilcolina (ACh), 141-143
ações muscarínicas da, 151
ações nicotínicas da, 151
análise de ruído, 27, 27f-28f
aspectos funcionais da, 470
efeitos na pressão sanguínea, 151, 152f
liberação, 154-156
inibidores, 167-168
na doença de Alzheimer, 483
no SNC, 468-470, 469f, 470q
secreção de ácido gástrico, 362
síntese, 154-156
inibidores da, 167
vômitos, 365
- Acetilcolinesterase (AChE), 147-148, 155, 168, 171q
inibidores *ver* Anticolinesterásicos
na doença de Alzheimer, 483
- Acetil-gliceril-éter-fosforilcolina *ver* Fator ativador de plaquetas (PAF)
- Acetiltransferase, 135
- Aciclovir, 616q, 644-645, 646q
ação/efeitos, 112-113, 613
efeitos adversos, 645
- Acidente vascular cerebral *ver* Lesão cerebral isquêmica
- Ácido 5-aminossalicílico, 327-328, 370
- Ácido 5-hidroperoxieicosatetraenoico (5-HPETE), 215
- Ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA), 194
- Ácido 7-cloro-cinurênico, 453-454
- Ácido acetilsalicílico *ver* Aspirina
- Ácido aminolevulínico (ALA), 134
- Ácido araquidônico, 212, 214f, 374, 472, 472f
metabolismo, 472-473
metabólitos, 63
- Ácido ascórbico, 480, 711t
- Ácido caínico, 477
- Ácido cinurênico, 453-454
- Ácido clavulânico, 627
- Ácido clorídrico (HCl), 360
- Ácido di-hidroxi-fenilacético (DOPAC), 463
- Ácido domoico, 478
- Ácido eicosapentaenoico, 213, 217
- Ácido eicosatrienoico, 213
- Ácido folínico, 312
- Ácido fórmico, 606
- Ácido fusídico, 622, 627-628, 633
ação/efeitos, 631q
resistência, 620
- Ácido gama-aminobutírico *ver* GABA (ácido gama-aminobutírico)
- Ácido gástrico, secreção, 360-365
efeitos da histamina, 211, 361
inibição/neutralização, 362-364
antagonistas do receptor H₂ da histamina, 362-363
antiácidos, 364
inibidores da bomba de prótons, 363-364
regulação da
coordenação de fatores, 362
pelas células parietais, 360-362, 361f
- Ácido glutâmico, 680
- Ácido homovanílico (HVA), 463
- Ácido iopanoico, 413
- Ácido lisérgico dietilamida (LSD), 196, 221, 466, 585t, 589-590, 591q
dependência, 589, 593t
efeitos adversos, 589
efeitos farmacológicos, 589
- Ácido mefenâmico, 319t
efeitos adversos, 322
usos clínicos, 428
- Ácido micofenólico, 330
- Ácido nalidíxico, 613-615, 631
- Ácido nicotínico, 291, 292q, 292f
- Ácido nicotínico dinucleotídeo fosfato (NAADP), 52
- Ácido nipecótico, 456
- Ácido P-aminobenzoico (PABA), 622-623, 661, 680
- Ácido tiaprofênico, 319t
- Ácido tolfenâmico, 319t
- Ácido tranexâmico
ação, 307
usos clínicos
angioedema, 344
sangramento, 307
- Ácido úrico, 331-332, 357
- Ácido úrico oxidase, 332
- Ácido uridina difosfatoglicurônico (UDPGA), 117
- Ácido ursodesoxicólico, 370
- Ácido valproico, 521
- Ácido vanililmandélico (VMA), 179
- Ácido γ-hidroxibutírico (GHB)
dependência, 593t
usos clínicos, 607
- Ácidos epoxi-eicosatrienoicos (EETs), 267
- Ácidos graxos poli-insaturados (PUFAs), 291-292
- Ácidos hidroxieicosatetraenoico (HETEs), 472-473, 472f, 508-509
- Ácidos micólicos, 634
- Acidose láctica, 380
- Acil-coenzima A: colesterol aciltransferase (ACAT), 286
- Acridina, 613
- Acriflavina, 613
- Acroleína, 118-119, 678
- Acromegalia, 394-395, 397, 713
- ACTH *ver* Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH)
- Actina, 59
- Adalimumabe, 330, 331t, 370, 718t
- Adaptação, fisiológica, 16
- Adefovir, 643
- Adenilil ciclase, 30, 32, 33f
- Adeno-hipófise, 394, 399q, 402q, 403-404
- Adenosina, 258
ações/efeitos, 470-471
como mediador, 204-206
e asma, 205-206
e o sistema cardiovascular, 205
fluxo sanguíneo coronário, 251
metabolismo, 471
no sistema nervoso central, 206
pré-condicionamento isquêmico, 249
receptores *ver* Receptores de adenosina
usos clínicos, 255t
vasodilatação, 272
via nociceptiva, 510
- Adenosina 3',5'-monofosfato cíclico *ver* AMPc
- Adenosina desaminase, 681
- Adenosina difosfato (ADP), 204, 205f
ação/efeitos, 205q
como mediador, 206
e plaquetas, 206
- Adenosina trifosfato (ATP), 21-23, 177, 204, 205f
ação/efeitos, 205q, 470-471, 509
como mediador, 207
como neurotransmissor, 207
cotransmissão, 145-147, 147f
metabolismo, 471
na inflamação, 207
na nocicepção, 207
transmissão NANC, 145, 148t
via nociceptiva, 510
- Adenovírus, 719-720
- ADH *ver* Hormônio antidiurético (ADH)
- ADHD *ver* Transtorno de déficit de atenção com hiperatividade (ADHD)
- Administração cutânea, 108-109
- Administração de fármacos, sistemas de, 111-113
- Administração oral, 106-108
ver também *fármacos/medicamentos específicos*
- Administração retal, 108
- Administração sublingual, 108

- Administração, vias de, 106-110, 107f
dependência de fármacos/drogas, 592
ver também medicamentos específicos; vias específicas
- ADP *ver* Adenosina difosfato (ADP)
- ADP-ribose cíclica (cADPR), 52
- Adrenomedulina, 37, 267
- Aequorina, 49
- Afinidade, 8
- Ágar, 368
- Agentes adsorventes, 370
- Agentes alquilantes, 677, 677t, 678f
ação/efeitos, 615
e compostos relacionados, 678-679, 679q
teratogenicidade, 706
ver também medicamentos específicos
- Agentes antidiarreicos, 369
- Agentes antifator de necrose tumoral, 330, 334, 717
- Agentes antimicobacterianos, 624t, 634-636
- Agentes antimitotilidade, 369-370
- Agentes antiproliferativos, implantáveis, 113
- Agentes bloqueadores despolarizantes, 166-167, 167q
comparação com agentes bloqueadores não despolarizantes, 166
efeitos adversos, 166-167
- Agentes bloqueadores não despolarizantes, 164-166, 167q
aspectos farmacocinéticos, 164-166
comparação com agentes bloqueadores despolarizantes, 166
efeitos adversos, 164
efeitos de, 164
mecanismo de ação, 164
velocidade de recuperação, 164f
- Agentes citoprotetores, 365
- Agentes de contraste radiológicos, 707-708
- Agentes espasmolíticos, 369-370
- Agentes hematínicos, 309-314
- Agentes hipoglicemiantes
usos clínicos, 379q, 383q
ver também Insulina; *tipos específicos*
- Agentes quelantes, 15
- Agentes uricosúricos, 332, 357
- AGEPC *ver* Fator ativador de plaquetas (PAF)
- Agomelatina, 471
- Agonismo proteiforme, 37
- Agonistas, 8, 14q
inversos, 13, 14f
parciais, 8, 11-15, 12f
totais, 8, 11-13
trânsito, 37
versus antagonistas, 7
- Agonistas de receptor β_2 -adrenérgico, 174-175
ações/efeitos
adversos, 186
no útero, 428
potenciação do óxido nítrico, 243
uso no esporte, 712t
usos clínicos, 186
- Agonistas de receptores β -adrenérgicos, 181, 261
efeitos adversos, 341
usos clínicos
asma, 340-341
distúrbios da tireoide, 415
- Agonistas dopaminérgicos
usos clínicos
doença de Parkinson, 486, 488
fibromialgia, 522
- Agonistas dos receptores adrenérgicos, 181-186, 186q
ações, 181-186, 182t-184t, 185f
usos clínicos, 186, 186q
- Agonistas dos receptores α_1 -adrenérgicos, 271
- Agonistas dos receptores α -adrenérgicos, 181
- Agranulocitose, 414, 561, 708
- Agregação, 476, 478t
- Agressão, 534
- Água corporal
distribuição de fármacos pela, 111, 112t
distribuição, 110, 110f
- AIDS *ver* HIV/AIDS
- Akt, 39-40, 238-239
- Alanina β -, 458
- Albendazol, 670
ação/efeitos, 616
usos clínicos, 669
- Albinismo, 133
- Albumina, 103-105, 120, 694
- Alça de Henle, 347, 349-350, 351f
- Alcalinização, urinária, 356-357
- Alcaloides da vinca, 682, 727-728
ação/efeitos, 616, 617q
efeito no hormônio antidiurético, 399-400
inibição do hormônio antidiurético, 352
- Alcaloides do *ergot* (espório do centeio), 197-199, 198q
ação/efeitos, 174, 199
efeitos adversos, 199
intoxicação, 198
propriedades, 199t
usos clínicos, 199
vasoconstrição, 271
- Álcool *ver* Etanol
- Álcool desidrogenase, 605
- Aldeído desidrogenase, 179, 605-606
- Aldesleucina, 685
- Aldosterona, 64, 231, 350-351, 400-401, 401t, 406-407
antagonistas, 274t, 355-356
efeitos adversos, 355-356
farmacocinética, 355
escape, 280
liberação, 407
síntese, 407
- Alendronato, 438
- Alentuzumabe, 684
- Alergia, 87
anti-histamínicos, 333-334
emergências, 344
ver também Hipersensibilidade
- Alfacalcidol, 357-358, 439
- Alfadrotrecogina, 281, 296-297
- Alfainterferona, 210, 646
ação/efeitos, 209t
usos clínicos, 210, 685
- Alfainterferona 2a, 646
- Alfainterferona 2b, 646
- Alfaxolona, 458, 492
- Alfentanila, 497, 510, 519
- Alginatos, 364
- Alimenazina, 333t
- Alimentação, *ver* Ingestão alimentar
- Alisquireno, 274, 274t
- Almotriptana, 202t
- Alodínia, 503-505
- Alopatia, 2
- Alopecia, 676
- Alopurinol, 331-332, 357
interações medicamentosas, 332, 695
reações alérgicas, 707
- Alprazolam
características, 533t
usos clínicos, 534
- Alprenolol, 182t-184t, 187-188
- Alprostadil, 216q, 429
- Alteplase, 307, 481, 481q
- Alucinações
efeitos da 5-hidroxitriptamina, 468
fármacos que causam *ver* Fármacos psicotomiméticos
- Alvimopana, 515, 520
- Alvos para ação de fármacos, 6-15, 7q, 20-23, 21f, 22t, 444
no desenvolvimento de fármacos, 726-727
testes genéticos relacionados a, 137
- Amanita phalloides* (cicuta verde), 700
- Amantadina, 645, 646q
usos clínicos
distúrbio bipolar, 581
doença de Parkinson, 487, 489
- Amascarina, 681
- Amaurose congênita de Leber, 722
- Amebaporos, 664
- Amebas, 655, 656t
- Amebíase, 664
- Amicacina, 630
espectro antibacteriano, 630
resistência, 630
- Amida hidrolase de ácido graxo (FAAH), 224-225
- Amidação, 228
- Amifenazol, 713
- Amígdala, 388
- Amila, nitrito de, 259-261, 589
- Amilina, 372, 377, 387t
- Amiloide, 377, 481-482
- Amilorida, 356
bloqueio do canal de sódio, 64
efeitos adversos, 356
eliminação, 352-353
farmacocinética, 356
- Aminas simpatomiméticas
de ação direta *ver* Agonistas dos receptores adrenérgicos
de ação indireta, 182t-184t, 191-192
ações, 192
mecanismos de ação, 191
relações estrutura-atividade, 191
vasoconstrição, 271, 272q
- Aminoácido(s)
excitatórios *ver* Transmissores de aminoácidos excitatórios, 448-460, 449f
- Aminoácidos excitatórios, 448, 455q
como transmissores no SNC, 448
liberação, 448
metabolismo, 448
ver também aminoácidos individuais
- Aminofilina, 588
usos clínicos
asma, 341
estado de mal asmático, 343
- Aminoglutetimida, 402, 683
- Aminopiridinas, 172
- Aminossalicilatos, 370
- Amiodarona, 257, 259
ação/efeitos, 256
disfunção tireoidiana, 413
dosagem repetida, 126
fracionamento nos tecidos/tecido adiposo, 106
interações medicamentosas, 694
mecanismo de ação, 255t
usos clínicos, 257q
- Amissulprida
ação/efeitos, 558
eficácia clínica, 563
usos clínicos, 562q
- Amitriptilina, 567, 574, 576q
características, 568t-570t
interações medicamentosas, 365
usos clínicos, 581
dor neuropática, 521
enurese noturna, 358

- Amnésia anterógrada, 535
 Amnésia, 535
 Amodiaquina, 660
 Amorolfina, 653
 Amoxicilina, 627
 interações medicamentosas, 426
 usos clínicos, 627q, 630q
 AMPAcinas, 455, 555
 Ampalex, 455
 AMPc, 32, 33f, 64
 efeito cardíaco, 251-252
 vasodilatação, 272-273
 Ampicilina, 627
 resistência, 619
 Amplificação gênica, 617
 Amprenavir, 643
 Anabolismo, 115
 Anacetrapibe, 288
 Anacinra, 330, 331t
 Anáfase, 68
 Anafilatoxina, 79
 Anafilaxia, 344
 Análise bayesiana, 96
 Análise de ruído, canais iônicos depend-
 entes de ligantes, 27, 27f-28f
 Análise frequentista, 96
 Análise geral, 97
 Análogo do clofibrato, 381
 Análogos de nucleosídeos, 641, 646q
 Análogos metilfosforados, 723
 Anandamida, 223, 224f, 452, 472
 ações/efeitos, 473, 508
 biossíntese, 223
 transporte, 224
 Anastrozol, 683, 726
 Ancilóstomo, 668
 Androgênios, 418-419, 422-423
 ações, 423
 comportamento sexual, 419-420
 controle hormonal do sistema reprodutor
 masculino, 423q
 efeitos adversos, 423, 704t
 farmacocinética, 423
 mecanismo de ação, 423
 preparativos, 423
 uso no esporte, 712t
 usos clínicos, 423q
 Androstenediona, 422-423
 Anemia
 aplástica, 692, 699, 708
 hemolítica, 315-317, 708
 tipos de, 309
 tratamento, 309-314
 Anemia falciforme, 282
 Anestesia de superfície, 529t
 Anestesia epidural, 529t
 Anestesia espinal, 529t
 Anestesia infiltrativa, 529t
 Anestesia intravenosa regional, 529t
 Anestesia para bloqueio de nervos, 529t
 Anestésicos, gerais, 446t, 492-502
 antagonistas muscarínicos e, 163q
 dependência, 593t
 em combinação com outros medicamentos/
 drogas, 502
 inalação, 497-500, 499f
 características, 498t
 farmacocinética, 497-500, 500q
 indução e recuperação, 498-499
 metabolismo, 500
 reações idiossincráticas, 692
 solubilidade, 498
 toxicidade, 500
 uso atual, 500-501, 501q
 usos clínicos, 501q
 intravenosos, 495-497, 496t, 497q, 501q
 mecanismo de ação, 492-495
 efeitos em canais iônicos, 493-494
 efeitos no sistema cardiovascular,
 494-495
 efeitos no sistema nervoso, 494
 efeitos no sistema respiratório, 494-495
 efeitos, 495q
 lipossolubilidade, 492-493
 teorias de, 494q
 usos clínicos, 501q
 Anestésicos, locais, 525-530
 aspectos químicos, 525
 efeitos adversos, 528, 528q, 707-708
 estrutura, 526f
 farmacocinética, 528-529, 528q
 histórico, 525-530
 mecanismo de ação, 525-526, 526f, 528q
 métodos de administração, 529t
 outros usos terapêuticos, 529-530, 530q
 propriedades, 527t
 receptor, 7
 Anexina-1, 81, 343, 402
 Anfenicol, 629-630
 efeitos adversos, 630
 espectro antibacteriano, 629
 farmacocinética, 630
 mecanismo de ação, 624t
 usos clínicos, 630q
 Anfetamina(s), 191, 462, 584-586, 585t, 586q
 ação/efeitos, 182t-184t, 193q, 554, 559-560
 dependência, 593t
 efeitos adversos, 586
 efeitos comportamentais, 465
 efeitos farmacológicos, 584-585
 estrutura, 585f
 exaustão de mediadores, 16
 farmacocinética, 586
 interações medicamentosas, 578
 relacionado a fármacos, 584-586
 uso crônico, tolerância e dependência,
 585-586
 uso no esporte, 712t, 713, 714q
 uso químico, 586
 usos clínicos, 391
 Anfotericina, 615, 617q, 650-651
 ação/efeitos, 650
 efeitos adversos, 651
 empacotamento nos lipossomos, 113
 farmacocinética, 650
 usos clínicos, 666
 Angina, 253
 controle *ver* Fármacos antianginosos
 estável, 253
 instável, 253
 variável, 253
 Angioedema, 275, 344
 Angiogênese, 66, 70, 99
 células tumorais, 687
 endotélio vascular em, 267
 inibidores, 75
 Angioplastia, 253-254
 Angiotensina, 62
 ação, 231
 especificidade, 7
 ver também Sistema renina-angiotensina
 Angiotensina I, 270
 Angiotensina II, 267, 270
 ação, 270
 antagonistas, 357-358
 receptores antagonistas *ver* Bloqueadores
 do receptor de angiotensina (ARBs)
 vasoconstrição, 271
 Angiotensina III, 270
 Angiotensina IV, 270, 296-297
 Angiotensinogênio, 270
 Anidulafungina, 652
 Ânion peroxinitrito, 239-240
 Ânion superóxido, 239-240
Ankylostoma duodenale, 668
 Anorexia, 488
 Anos de vida ajustados à qualidade (de
 vida) (QALYs), 96
 Anrinona, 259
 Ansiedade
 distúrbios de, 531
 ensaios humanos, 532
 modelos animais de, 531-532
 natureza da, 531
 tratamento *ver* Ansiolíticos
 Ansiolíticos, 446t, 533q
 benzodiazepínicos, 533-538
 buspirona, 538-539
 dependência, 593t
 fármacos antiepiléticos como, 550
 medida da atividade ansiolítica, 531-532
 potencial, 539
 Antagonismo
 competitivo, 10-11, 10f-11f, 11q
 efeitos alostéricos, 11
 reversível, 10f, 11
 irreversível, 10f, 11, 12f
 farmacocinético, 15
 fisiológico, 15
 intransponível, 10
 químico, 15
 transponível, 10
 Antagonistas, 8, 14q
 alostéricos, 11
 neutros, 13
 versus agonistas, 7
 Antagonistas de receptores de cisteinil
 leucotrienos, 340, 341q, 342
 Antagonistas de receptores de monoaminas,
 567, 568t-570t, 577
 Antagonistas de receptores β -adrenérgicos,
 181, 182t-184t, 187-190, 189q, 257
 ação antiarrítmica, 254, 256
 ação/efeitos, 174, 182t-184t, 188-189
 e etnia, 689
 efeitos adversos, 189-190, 257
 infarto do miocárdio, 254
 uso no esporte, 712t
 usos clínicos, 189, 189q, 257q
 angina, 259, 261-262
 ansiedade, 532
 hipertensão, 277, 279t
 insuficiência cardíaca, 280
 taquicardia, 205
 tremor patológico, 186
 Antagonistas do receptor NK₁, 367
 Antagonistas dopaminérgicos
 efeito na secreção de prolactina, 397
 usos clínicos, 367
 Antagonistas dos receptores adrenérgicos,
 186-190
 Antagonistas dos receptores α_1 -adrenérgicos
 seletivos, 187
 usos clínicos
 hipertensão, 277-278, 279t
 hipertrofia prostática benigna, 358
 Antagonistas dos receptores α -adrenérgicos,
 181, 182t-184t, 186-187, 187q
 ação/efeitos, 174, 182t-184t, 561
 efeitos adversos, 187
 não seletivos, 186-187
 usos clínicos, 187, 187q
 Antagonistas receptores α_2 -adrenérgicos,
 572-573
 seletivo, 187
 usos clínicos, 383
 Antagonistas/bloqueadores do canal de
 cálcio, 257-258, 258q, 263q
 ações/efeitos, 262-263
 adversos, 263

- antiarrítmicos, 256
- cardíacos, 254, 262
- musculatura lisa vascular, 262-263
- proteção tecidual isquêmica, 263
- farmacocinética, 263
- mecanismo de ação, 262
- usos clínicos, 263q
 - angina, 259, 262-263, 262f
 - hipertensão, 277, 279t
 - vasodilatação, 272
- Antazolina, 332-333
- Antecedentes da farmacologia, 1-2
- Antiácidos, 364
- Antiandrogênios, 423q, 424
 - usos clínicos, 683, 684q
- Antibióticos
 - aminoglicosídeos *ver* Antibióticos aminoglicosídeos
 - antifúngicos, 650-652
 - citotóxicos, 677, 677t, 681-682, 682q
 - e varfarina, 301
 - injeção intratecal, 109-110
 - polieno, 615
 - usos clínicos
 - choque, 281
 - ver também* Quimioterapia
- Antibióticos aminoglicosídeos, 167, 167q, 630-631
 - ação/efeitos, 631q
 - efeitos adversos, 630-631, 704t
 - eliminação/excreção, 120
 - espectro antibacteriano, 630
 - farmacocinética, 630
 - inativação, 619
 - mecanismo de ação, 624t, 630
 - ototoxicidade, 135
 - resistência, 619, 630
- Antibióticos macrolídeos, 622, 631
 - ação/efeitos, 631q
 - efeitos adversos, 631
 - espectro antimicrobiano, 631
 - farmacocinética, 631
 - interações medicamentosas, 430
 - mecanismo de ação, 624t, 631
- Antibióticos poliênicos, 615, 649-650
- Anticoagulantes
 - efeitos adversos, 302
 - fatores que diminuem o efeito dos, 301
 - fatores que potencializam, orais, 301
 - hipertensão pulmonar, 282
- Anticolinesterásicos, 168-171, 170t, 171q, 483-484, 484t
 - ação, 169f
 - de ação curta, 168-169
 - de duração intermediária, 169
 - efeitos de, 170-171
 - irreversíveis, 169-170
 - usos clínicos, 171q
- Anticonvulsivantes *ver* Fármacos antiepiléticos
- Anticorpos, 235t, 645
 - e a fagocitose de bactéria, 85
 - e basófilos, 86
 - e citotoxicidade, 85
 - e complemento, 85
 - e mastócitos, 86
 - humanizados, 234-235
- Anticorpos humanizados, 234-235
- Anticorpos monoclonais, 235t, 683-684, 685q, 685f, 717-718
 - como fármacos anticâncer, 677, 677t
 - de segunda geração, 718t
 - efeitos adversos, 707-708
 - humanizados, 717, 718f
 - questões de segurança, 717-718
 - quiméricos, 717, 718f
- Anticorpos policlonais, 717
- Antidepressivos tricíclicos, 567, 574-576, 576q
 - ação/efeitos, 7, 192, 193q
 - distribuição, 111
 - efeitos adversos, 575-576
 - farmacocinética, 576
 - interações medicamentosas, 576
 - mecanismo de ação, 575
 - toxicidade aguda, 576
 - usos clínicos
 - ansiedade, 532
 - cessação do tabagismo, 602
 - dor neuropática, 521, 522q
- Antiestrogênios, 421, 421q
 - usos clínicos, 421q, 683
- Anti-histamínicos *ver* Receptor de histamina H₁, antagonistas
- Antimetabólitos, 677, 677t, 680-681, 681q, 706
- Antimoniato de meglumina, 666
- Antioncogênicos *ver* Genes supressores de tumor
- Antioxidantes, 288, 480
- Antipiréticos, 321
- Antiprogéstágenos, 422, 422q
- Antitrombina III, 294, 299
- Antraciclinas, 681-682
- Anturane Reinfarction Trial Research Group*, 97
- Apaf-1, 72
- Aparelho justaglomerular, 270, 347, 348f
- Apatia, 560
- Apetite, 388, 468
- ApoA-I Milano, 288
- Apoferitina, 311
- Apomorfina, 488
 - barreira hematoencefálica, 110
 - usos clínicos, 429
- Apoproteína, 286
- Apoptose, 50-51, 70-72, 477-478
 - alterações morfológicas na, 71
 - e desenvolvimento do câncer, 674-675
 - excessivo, 70
 - principais envolvidos na, 71, 71f
 - promotores, 74-75
 - vias para, 71-72
- Apoptossomo, 71f, 72
- Aprendizagem, 470
- Aprepitanto, 231, 367
- Apresentação do antígeno, 81
- Aprisionamento de íons, 101, 120
- Aquaporinas, 100, 351, 399
- Araquidonato, 212
- Araquidonil glicerol (2-AG) 2-, 223, 472
 - biossíntese, 223-224
 - transporte, 224
- Área postrema, 196, 467, 515
- Área tegmentar ventral (VTA), 594
- Arecolina, 588-589
- Arenavírus, 646
- Aripiprazol
 - ação/efeitos, 560
 - características, 556t-557t
 - usos clínicos, 581-582, 582q
- Armazenamento em vesículas/grânulos, 61-62
- Arritmias, 247-249, 249q
 - efeitos adversos de xantinas, 341
 - efeitos de agonistas do receptor β₂-adrenérgico, 341
 - tratamento, 550
- Arsênico, 2
- Arteméter, 661-662
- Artemisinina, 658, 662-663, 663q
- Artérias de resistência, 141
- Artérias, 265-266
- Arteríolas, 265
- Artesunato, 662, 663q
- Arteter, 662
- Articafina
 - efeitos adversos, 528
 - propriedades, 527t
- Artrite reumatoide, 326
- Ascaris lumbricoides*, 668
- Asma, 337-339, 340q
 - adenosina e, 206
 - características, 337
 - e óxido nítrico, 243
 - estado de mal asmático, 337, 343
 - fase imediata, 338, 338f-339f
 - fase tardia, 338f-339f, 339
 - patogênese, 337-339, 338f
 - sensível a aspirina, 323, 339
 - tratamento, 339-343
 - agentes anti-inflamatórios, 340, 342-343, 344q
 - agonistas β₂, 186
 - broncodilatadores, 340-342, 341q
- Asparaginase, 235t, 685, 707-708
- Aspartato, 448
- Aspergillus*, 649, 650t
- Aspergilose broncopulmonar alérgica, 649
- Aspirina, 302-304, 319t, 323-325, 324q
 - absorção, 101
 - ação, 319
 - angina, 253
 - asma, 339
 - asma sensível a, 323
 - causando angioedema, 344
 - e doença de Alzheimer, 484
 - e warfarina, 301
 - efeitos adversos, 324-325, 699
 - farmacocinética, 130, 324
 - inibição da secreção de uratos, 357
 - interações medicamentosas, 325
 - intoxicação/envenenamento, 324-325
 - metabolismo, 118-119
 - resistência, 304
 - usos clínicos, 304f, 323-324
- Assístolia, parada em, 247-248
- Astemizol, 652
- Astrócitos, 443
- Ataque cardíaco *ver* Infarto do miocárdio
- Atazanavir, 643
- Atenção seletiva, 553
- Atenolol, 187-188
- Aterogênese, 285-286, 601
- Aterosclerose, 285-293, 604
- Ativação da ciclase, 272
- Ativador de plasminogênio tipo uroquinase, 306
- Ativadores de plasminogênio, 306
- Ativadores do canal de potássio, 261, 272, 273f
- Atividade de marca-passo ectópica, 248-249
- Atividade vagal, 252
- Atomoxetina, 191, 567, 577
 - ação/efeitos, 193q
 - usos clínicos, 581, 586
- Atordoamento miocárdico, 249
- Atorvastatina, 289
- Atosibana, 428, 429q
- Atovaquona, 658, 663, 663q
- ATP *ver* Adenosina trifosfato (ATP)
- Atracúrio, 164, 167q
 - características, 165t
 - efeitos adversos, 164
 - farmacocinética, 165-166
- Átrio, 246
- Atropina, 139, 151, 159, 590
 - efeitos
 - sistema nervoso central, 161
 - taquicardia, 161
 - eliminação, 352-353
 - estilo de vida, 710

- interações medicamentosas, 693
usos clínicos, 255t, 369
- Augmeroseno, 687
- Auranofina, 328
- Aurotiomolato de sódio, 328
- Autoanticorpos, 45-46
- Avermectinas, 616, 617q, 671
- Azapropazona, 319t
- Azatioprina, 330
efeitos adversos, 706
interações medicamentosas, 332, 695
metabolismo, 118-119
usos clínicos, 370
- Azelastina, 332-333
- Azitromicina, 631
espectro antimicrobiano, 631
farmacocinética, 631
usos clínicos, 666
- Azois, 615-616, 649-650, 652
- Aztreonam, 628, 629q
- B**
- Bacillus*, 623t
- Bacitracina, 612, 622
- Baclofeno, 458, 459q
injeção intratecal, 109-110
usos clínicos
controle do tônus muscular, 551
doença de Huntington, 489
- Bactérias, 609
conjugação, 618
descoberta de, 1
diminuição do acúmulo de fármacos em, 619
fagocitose, 85
genes de resistência, 617-618
patogênicas clinicamente significativas, 623t
transdução, 618
transformação, 618
- Bak, 72
- Balsalazida, 370
- Barbitúricos/barbituratos
como anestésicos, 492
dependência, 593t
interações medicamentosas, 430
tolerância, 16
- Barreira hematoencefálica, 110-111, 445-446
- Basiliximabe, 330, 331t
- Basófilos
anticorpos e, 86
histamina em, 211
resposta imune inata, 81
- Batracotoxina, 57
- Bax, 72, 74, 478
- BAY K 8644, 262
- BAY41-2272, 272
- BCR-ABL1, 137
- Beclometasona, 343
- Beladona, 159-160
- Bendroflumetiazida, 355
- Benefício e risco, ensaios clínicos, 97-98
- Benserazida, 487
- Benzbromarona, 332
- Benzilpenicilina (Penicilina G), 622, 627, 627q, 629q
- Benzimidazóis, 670
ação/efeitos, 616, 617q
resistência, 671
- Benznidazol, 665
- Benzocafna
aspectos químicos, 525
farmacocinética, 529
- Benzodiazepínicos, 533-538, 538q
agonistas inversos, 537-538
- antagonistas, 537-538
- canal dependente, 20-21
- características, 533t
- dependência, 593t
- efeitos adversos, 536-537
durante uso terapêutico, 536-537
tolerância na dependência, 537
toxicidade aguda, 536
- efeitos farmacológicos, 534-535
- efeitos nos receptores GABA, 458
- farmacocinética, 536
- mecanismo de ação, 533-534
- mediador endógeno benzodiazepínico-símile, 535
- modulação pós-sináptica, 144-145
- propriedades, 544t-545t
- usos clínicos, 534-535
agressão, 534
amnésia anterógrada, 535
ansiedade, 532, 534
dependência de álcool, 597q, 607
distúrbio bipolar, 581
efeitos anticonvulsivos, 535
epilepsia, 548, 550q
fibromialgia, 522
indução do sono, 534-535
insônia, 532
redução do tônus muscular, 535
sedação, 534-535
- Benzomorfanos, série dos, 510
- Benzotiazepinas, 262
- Beractanto, 345
- Beta-blocker Heart Attack Trial Research Group*, 96
- Betacarbolinas, 535
- Betainterferona, 210, 646
- Betametasona, 401t
- Betanecol, 157-158
- Betanidina, 190
- Bevacizumabe, 70, 75, 684, 685q
- Bezafibrato, 290
- Bezoar, 365
- Bicalutamida, 683
- Bicarbonato, 349
- Bicarbonato de sódio, 358
- Bicuculina, 456-458, 459q, 535
- Bid, 72
- Bifeprunox, 560
- Biguanidas, 379-380
ações, 379-380
efeitos adversos, 380
mecanismo de ação, 379-380
usos clínicos, 380, 383
- Bilharziose, 668
- Bilirrubina, 694
- Billy whizz* ver Anfetamina(s)
- Biodisponibilidade, 108, 110q, 123-124
- Bioensaios, 89-92, 91q
desenho de, 91-92
padrões, 90-91, 92f
princípios gerais, 90-92
sistemas de testes, 89-90
- Bioequivalência, 108, 123-124
- Biofármacos, 3, 89, 330-331, 331t, 715-718
anticorpos monoclonais, 717-718
antivirais, 644t, 645-646
de primeira geração, 716
de segunda geração, 716, 716t
de terceira geração, 716
definição, 716q
desenvolvimento, 729
desenvolvimentos futuros, 334
polipeptídeos, 716-717
possibilidades de utilização, 716q
proteínas, 716-717
- Biologia molecular e peptídeos, 229
- Bioquímica, emergência da, 2
- Biocinologia
definição de, 3-4
emergência da, 3
- Bisacodil, 368
- Bisfosfonatos, 438q
efeitos adversos, 438
estrutura, 437f
farmacocinética, 438
mecanismo de ação, 438
usos clínicos, 437-438, 438q
- Bismuto
efeitos adversos, 365
proteção da mucosa gástrica, 365
- Bisoprolol, 280
- Bivalirudina, 300
- Blastomyces dermatides*, 650t
- Bleomicina, 615, 682, 682q
- Bloqueador ácido competitivo de potássio, 370-371
- Bloqueadores do canal de sódio, 55, 57, 255-256, 530
ação antiarrítmica ver Fármacos antiarrítmicos, classe I
uso-dependência, 255
usos clínicos, 257q, 522
ver também Anestésicos locais
- Bloqueadores do receptor de angiotensina (ARBs)
infarto do miocárdio, 254
usos clínicos, 276q
hipertensão, 279t
insuficiência cardíaca, 280
vasodilatação, 274t, 276
- Bloqueio cardíaco, 247-249
- Bloqueio por despolarização, 156-157, 157f, 166
- Boas Práticas de Laboratório (GLP), 728
- Bócio
simples, não tóxico, 413
tóxico difuso, 413
tóxico nodular, 413
- Bociogênicos, 413
- Bomba de sódio, 21-23
- Bordetella*, 623t
- Bortezomibe, 74-75, 685
- Bosentana, 234
- Botox, 168
ver também Toxina botulínica
- Boyle, Robert, 1
- Bradycardia, 247
antagonistas do receptor β , 189
efeitos de opioides, 515
induzida por suxametônio, 166
- Bradicinina, 217-219, 219q
ações, 219
antagonistas, 218f
e dor, 508, 508f
e síndrome carcinoide, 202
estrutura, 218f
fonte de, 217-218
formação da, 217-218, 218f
inativação, 218
metabolismo, 218
papel na inflamação, 219
receptores, 218-219
- BRCA1/BRCA2, 673
- Bretílio, 190
- Brivaracetam, 549
- Bromo-2,5-dimetoxifenetilamina 4-, 590
- Bromocriptina, 397
ação/efeitos, 199, 465-466, 554
efeito na seleção da prolactina, 397-398
propriedades, 199t
usos clínicos, 397, 398q, 465, 488
- Broncoconstrição
antagonistas do receptor β , 189
efeitos de antagonistas muscarínicos, 161

efeitos de opioides, 515
 óxido nítrico, 242
 Broncodilatadores
 administração da inalação, 109
 usos clínicos
 asma, 340-342, 341q
 doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), 345
 Bronquite, 344
Brucella, 623t
Brugia malayi, 668-669
 Buchheim, Rudolf, 1
 Budesonida, 343, 370
 Bumetanida, 353-354
 Bungarotoxina α -, 23
 Bungarotoxina β -, 167-168
 Bupivacafina
 ação/efeitos, 528
 injeção intratecal, 109-110
 propriedades, 527t
 usos clínicos, 530q
 Buprenorfina, 510, 518t-519t, 520
 administração, 108
 usos clínicos
 dependência opioide, 597q
 dor de cálculo biliar, 370
 Bupropiona, 567, 577, 577q
 características, 568t-570t
 estilo de vida, 710, 711t
 usos clínicos, 581
 cessação do tabagismo, 597q, 601-602
 dependência de etanol, 605q
 Buspirona, 468, 469q, 532, 538-539, 538q
 Busserrelina, 424, 683
 Bussulfano, 678
 Butilbrometo de hioscina, 159
 Butirilcolinesterase (BuChE), 168, 171q
 Butoxamina, 182t-184t

C

C1 esterase, 344
 C3, 79, 85
 C3a, 79-81
 C3b, 79-80
 C5, 79
 C5a, 79-81
 Cabergolina, 397-398, 465-466
 Cadeias paravertebrais, 140-141
 Cádmio, 706
 Cafeína, 52, 588
 ação/efeitos, 206, 471, 588
 efeitos adversos, 702
 estilo de vida, 710, 711t, 713q
 uso no esporte, 712t, 713, 714q
 usos clínicos, 588
 Cainato
 modelo, 542
 receptores, 449
 Calcifediol, 436
 Calciferol *ver* Vitamina D
 Calcifilaxias, 358
 Calcimiméticos, 440
 Calcineurina, 329
 Cálcio (íons)
 calmodulina, 52
 contração muscular, 59-61
 efeito dos glicocorticoides, 403
 liberação de mediadores químicos, 62
 mecanismos de entrada, 49-51
 mecanismos de extrusão, 51-52
 mecanismos de liberação, 52
 regulação, 49-52, 50f, 53q
 transporte
 e diuréticos tiazídicos, 355
 renal, 350
 transporte iônico epitelial, 64

Cálcio, cloreto, 255t
 Cálcio, gluconato, 358, 439-440
 Cálcio, lactato, 439-440
 Cálcio (mineral ósseo), 434, 435f
 Cálcio, poliestireno sulfonato, 358
 Calcitonina, 235t, 410
 metabolismo e remodelamento ósseos, 437
 usos clínicos
 analgesia, 522
 distúrbios ósseos, 439, 439q
 vias de administração, 109
 Calcitriol, 350, 434, 436
 usos clínicos, 357-358, 439
 Cálculo biliar, 370
 Calicreína, 218, 219q, 306
 Calicreína tecidual, 218
 Calidina, 217, 508
 Calmodulina, 52
 Calomelano (cloreto mercurioso), 1
 Camptotecinas, 682
Campylobacter spp., 369, 623t
 Canabidiol, 221
 Canabinoides, 221-227
 derivados de plantas, 221-222
 aspectos analíticos, 222
 dependência, 222
 efeitos adversos, 222
 efeitos farmacológicos, 221
 farmacocinética, 222
 tolerância, 222
 receptores, 222-223
 agonistas, 225, 226q, 369
 antagonistas, 225-226, 226q
 ativação, 225
 CB1, 222-223, 223f, 225, 473
 antagonistas, 225-226
 CB2, 222-223, 473
 clonagem, 225
 supressão da inibição induzida por despolarização, 225
 sintéticos, 225-226
 usos clínicos, 226
 analgesia, 522
 antiêntese, 367
 obesidade, 392-393
 Canabinol, 221
 Canais de cálcio
 cardíacos, 246, 249
 dependente de voltagem, 44, 49-50, 51t
 dependentes de ligante, 50-51
 efeito dos fármacos antiepiléticos, 546
 funções, 51t
 operados por armazenamento, 44, 51, 51t
 tipo L *ver* Canais de cálcio tipo L
 tipo T *ver* Canais de cálcio tipo T
 tipos, 51t
 Canais de cálcio tipo L, 50, 51t
 bloqueadores, 256
 contração muscular, 59-60
 coração, 246
 músculo liso contração, 60-61
 Canais de cálcio tipo T, 50, 51t
 Canais de liberação de cálcio, 43
 Canais de potássio
 anormalidades herdadas, 59
 ativados por cálcio, 43
 classes, 57, 58t
 controlados (*gated*) por ATP, 44
 controlados (*gated*) por voltagem, 44, 54, 57-59, 58t
 domínio de dois poros, 58-59, 58t, 494
 efeitos dos anestésicos gerais nos, 494
 estimulação e, 54, 55f, 57-59
 retificadores de entrada, 58, 58t
 sensíveis ao ATP, 43, 374
 ver Ativadores do canal de potássio

Canais de potencial receptor transitórios (TRP), 507-508, 508t
 Canais de sódio
 agentes que afetam, 530
 ativação, 255
 efeitos de fármacos antiepiléticos, 545-546
 epitelial, 64
 estimulação e, 54-57, 55f, 57f
 inativação, 255
 operados por voltagem, 44, 54
 Canais iônicos, 20-21, 21f, 22t
 alvos de proteína G, 32, 34
 arquitetura molecular, 44, 45f
 como alvos de fármacos, 43-44
 dependentes de ligantes *ver* Canais iônicos dependentes de ligantes
 dependentes de voltagem *ver* Canais iônicos dependentes de voltagem
 efeito dos anestésicos gerais nos, 493-494, 493f
 excitação e, 55-59, 56f
 farmacologia de, 44
 modulação pré-sináptica, 144
 operação (*gating*) *ver* Operação (*gating*) de canais
 seletividade, 43
 ver também canais iônicos específicos
 Canais iônicos operados por ligantes, 20, 23, 24f-25f, 24t, 26-27, 28q, 44
 cálcio *ver* Canais de cálcio
 estrutura molecular, 26-27, 26f
 mecanismo de ligação, 27, 27f
 Canais iônicos operados por voltagem, 20, 44
 cálcio *ver* Canais de cálcio
 estimulação e, 55, 57f
 operação (*gating*), 43
 potássio *ver* Canais de potássio
 Canais retificadores de entrada, 44
 Canal de potássio controlado por ATP, 44
 Canal de potássio sensível ao ATP, 43
 Canal de Schlemm, 158-159, 159f
 Canal iônico M2, 645
 Câncer, 673
 crescimento, invasão e metástase, 73
 efeitos do tabagismo, 600
 geneterapia do, 722-723, 723q
 patogênese, 673-676, 675f, 676q
 risco, contraceptivos orais, 426
 terapia medicamentosa *ver* Fármacos anticâncer
 ver também tipos específicos
 Câncer de mama, 673
 Candesartana, 274t, 276
Candida albicans, 650t
 Candidíase, 406, 649
 Candidíase oral, 406
Cannabis, 221q
 aspectos analíticos, 222
 dependência, 222, 593t
 disfunção erétil, 428-429
 efeitos adversos, 222
 efeitos farmacológicos, 221
 estilo de vida, 710, 711t
 farmacocinética, 222
 tolerância, 222
 usos clínicos, 551
 Canrenona, 355
 Capecitabina, 681
 Capilares, 265
 Capreomicina
 efeitos adversos, 635
 usos clínicos, 634-635
 Capsaicina, 43, 507-508, 522
 Capsídeo, 638
 Cápsula de Bowman, 347-349
 Cápsulas, absorção intestinal, 107-108

- Captopril, 235t
efeitos adversos, 702
vasodilatação, 274-275, 274t
- Carbacol, 154, 158
- Carbamazepina
e HLAB*1502, 135
efeito no hormônio antidiurético, 399-400
efeitos adversos, 546
no feto, 704t, 706
reações alérgicas, 707
farmacocinética, 546
indução de enzimas microssômicas, 118
interações medicamentosas, 342, 426, 430, 634, 694
na gravidez, 551
propriedades, 544t-545t
usos clínicos
distúrbio bipolar, 581-582, 582q
dor neuropática, 521, 522q
epilepsia, 543, 546, 550q
- Carbamil ésteres, 169
- Carbapenems, 618, 624t, 628, 629q
- Carbenicilina, 111
- Carbenoxolona, 407
- Carbidopa, 182t-184t, 190, 193q, 487
- Carbimazol, 414, 414f, 415q
efeitos adversos, 699q, 708, 708q
- Carboidratos, efeito dos glicocorticoides, 402-403, 402q
- Carbonato de cálcio, 440
- Carboplatina, 679
- Carboprost, 216q, 428
- Carboxilação, 228
- Carcinogênese, 702-704, 703q
medida da, 703-704
- Carcinógenos, 673, 699, 704q
- Cardiopatia isquêmica, 253-254
efeitos do etanol, 604
efeitos do tabagismo, 600
ver também Angina; Infarto do miocárdio
- Carisbamato, 549
- Carmustina, 678
- Carreador de soluto, 100
- Carvedilol
ação/efeitos, 182t-184t, 187-188
usos clínicos, 189, 280
- Casca de cinchona, 1
- Caspases, 71, 71f
inibidores, 75
- Caspofungina, 652
- Cassete ligante de ATP (ABC), 21-23
- Cassetes de genes, 617-618
- Catabolismo, 115
- Catalase, 480
- Catalepsia, 559-560
- Catecolaminas, 174, 178-179, 584-585
ações/efeitos, 181-184
biossíntese, 177f
captura ("recaptação"), 178-179, 179t
degradação, 179, 180f
hipótese da depressão, 462
ver também catecolaminas específicas
- Catecol-O-metil transferase (COMT), 179
- Catepsina K, 432-433
- Catina, 589
- Catinona, 589
- Caveolina, 237
- CCK *ver* Colecistoquinina (CCK)
- CCR5, 641, 645, 647
- CD4⁺, linfócitos T auxiliares (*helper*), 84, 86, 640-641
- CD8⁺, linfócitos T, 84, 86, 640-641
- CD95, 72
- Cefaclor, 627-628
- Cefadroxila, 627-628, 628q
- Cefalexina, 627-628
- Cefalosporinas, 618, 627-628, 629q
ação/efeitos, 612
efeitos adversos, 628
eliminação, 352-353
farmacocinética, 628
mecanismo de ação, 624t
usos clínicos, 628q
- Cefamandol, 618
- Cefamicinas, 627-628, 629q
- Cefixima, 627-628
- Cefotaxima, 627-628, 628q
- Cefpodoxima, 627-628
- Cefradina, 627-628
- Ceftazidima, 627-628
- Ceftriaxona, 627-628, 628q
- Cefuroxima, 627-628, 628q
- Celecoxibe, 319t, 326
efeitos adversos, 698-699
efeitos no trato gastrointestinal, 362
usos clínicos, 687
- Célula(s)
apoptose *ver* Apoptose
dano, 700-702
defesa do hospedeiro, 77-88
divisão, 66
interações com fatores de crescimento e matriz extracelular, 69-70
morte, 700-702
proliferação, 66-70
regeneração, 73-74
remoção, 70-72
reparo, 73
- Células A, 372
- Células apresentadoras de antígenos (APCs), 82-84, 84f
- Células B, 82-83, 372, 380
- Células C, 437
- Células D, 362, 372
- Células de Langerhans, 81
- Células de Leydig, 418-419
- Células de mamíferos, 716-717
- Células de memória, 84
- Células de Sertoli, 418-419
- Células dendríticas
reconhecimento do patógeno, 78
resposta imune adaptativa, 82-83
resposta imune inata, 81
- Células endoteliais vasculares
remodelação óssea, 432
resposta imune inata, 81
- Células enterocromafins, 194, 361
- Células espumosas, 285
- Células folículo-estreladas, 394
- Células G, 361
- Células gliais, 443
- Células malignas/cancerosas, 609
características especiais, 674-676
compartimentos, 676
controle dos vasos sanguíneos relacionados ao tumor, 675
diferenciação e perda de função, 675
expressão da telomerase, 675
gênese, 673-674
invasividade, 675
metástase, 675-676
proliferação descontrolada, 674-675
resistência a apoptose, 674-675
- Células miométriais, 427
- Células natural killer (NK), 639-640
resposta imune adaptativa, 82
resposta imune inata, 82
- Células oxínticas, 360
- Células parietais, 360-362, 361f
- Células pépticas, 360
- Células PP, 372
- Células secretoras de insulina, 74
- Células T
auxiliares (*helper*) *ver* Linfócitos T auxiliares CD4⁺; Células T auxiliares citotóxicas *ver* Linfócitos T CD8⁺
na asma, 337-338, 338f
proliferação clonal, 329, 329q
resposta imune adaptativa, 82-84, 84f
- Células T auxiliares (*helper*), 208
CD4⁺ *ver* Linfócitos T auxiliares (*helper*) CD4⁺
interações parasita-hospedeiro, 655
na asma, 337-338
proliferação clonal, 329, 329q
Th0, 84, 85t
Th1, 85t, 671
Th17, 85t
Th2, 85t, 671
- Células T citotóxicas, 86
- Células-chefe, 360
- Células-tronco, 73-74
- Certilzumabe-pegol, 334
- Cestódeos, 668, 670
- Cestódeos, 669
- Cetamina, 493-494, 496, 496t, 497q, 522, 585t, 589-590, 591q
ação/efeitos, 495q, 554-555
bloqueador do receptor NMDA, 450, 453-454
classificação, 446
como antidepressivo, 579
dependência, 593t
efeitos farmacológicos, 590
efeitos no sistema cardiovascular, 494
usos clínicos, 454-455, 581
- Cetirizina, 333t
- Cetociclazocina, 511-512
- Cetoconazol, 402, 652
efeitos adversos, 652
inibição de P450, 118
- Cetoprofeno, 319t
- Cetorolaco, 319t
- Cetotifeno, 332-333
- CETP *ver* Proteína de transferência de colesterol éster (CETP)
- Cetuximabe, 684
- Cevimelina, 157-158
- Chem 23 (receptor para resolvinas), 217
- Chlamydia*, 623t, 628-629
- Choque, 280-281, 281f
- Cianeto, intoxicação por, 261
- Cicatrização de feridas
efeitos dos glicocorticoides, 406
toxicidade de fármacos anticâncer, 676
- Ciclazocina, 510
- Ciclesonida, 343
- Ciclinas, 66-68, 67f
- Ciclizina, 333t, 366
- Ciclo celular, 66-68, 68q
fases, 66, 67f
microRNAs e, 72
pontos de controle, 68
regulação, 75
reguladores negativos do, 66-68, 67f
reguladores negativos do, 68
transdutores, 674
- Ciclo do ácido tricarboxílico, 610
- Ciclo menstrual, 417, 418f
- Ciclofilina, 329
- Ciclofosfamida, 678, 679q
ação, 112-113
estereosseletividade, 117
interações medicamentosas, 332
teratogenicidade, 706
toxicidade biliar, 118-119
- Ciclo-oxigenase (COX), 213
COX-1, 213, 318-320
COX-2, 213, 318-320
ver Inibidores da ciclo-oxigenase

- Ciclopentolato, 159-160
 Cicloplegia, 161
 Ciclopropano, 493
 Ciclosporina, 21, 84, 235, 235t, 328-329, 727-728
 e dislipidemia, 288
 efeitos adversos, 702
 interações medicamentosas, 652
 Ciclosserina
 ação/efeitos, 612
 efeitos adversos, 635
 usos clínicos, 634-635
 Ciclotiazida, 455
 Cidofovir, 357, 645
 Ciglitazona, 381
 Cilastatina, 628
 Ciliados, 655, 656t
 Cilostazol
 usos clínicos, 281
 vasodilatação, 272-273
 Cimetidina, 211
 ação/efeitos, 363, 363t
 efeitos adversos, 363
 interações medicamentosas, 430, 695
 Cinacalcete, 440
 Cinarizina, 333t, 366
 Cinchonismo, 661
 Cinética de ordem zero, 128-129
 Cinética de primeira ordem, 125
 Cinética de saturação, 128-129, 129f
 Cininas, 62, 218, 508
 sistemas, 78-80, 80f
 Cininase II, 218
 Cininases, 218
 Cininogênio, 219q
 Cininogênio de alto peso molecular, 218, 218f
 Cinoxacina, 613-615
 Ciproheptadina, 333, 333t
 controle da enxaqueca, 202t
 manejo da síndrome carcinoide, 202-203
 Ciprofibrato, 290
 Ciprofloxacina, 616q, 631, 632q
 ação/efeitos, 613-615
 espectro antibacteriano, 632
 farmacocinética, 632
 interações medicamentosas, 342
 resistência, 620
 usos clínicos, 630q
 diarreia, 369
 tuberculose, 634
 Ciproterona, 424, 683
 Circulação entero-hepática, 119
 Cirrose (hepática)
 e óxido nítrico, 243
 efeitos do etanol, 604
 Cisaprida, 198, 368-369
 Cisplatina, 366-367, 679, 679q
 Cisticercose, 668, 670
 Citalopram, 567, 568t-570t, 573
 Citarabina, 613, 681, 681q, 681f
 Citocinas, 208-210, 209t, 330-331, 444t
 classificação, 208
 inibição da síntese por vírus, 640
 papel na inflamação, 86
 receptores, 37, 210q
 remodelação óssea, 432-434, 433f
 resposta imune inata, 78
 ver também citocinas específicas
 Citocromo c oxidase, 240
 Citoplasma, 610
 Citosina arabinosídeo trifosfato, 681
 Citotoxicidade, 241-242
 Citrato, 356-357
 Cladribina, 681
 Claritromicina, 631
 espectro antimicrobiano, 631
 farmacocinética, 631
 interações medicamentosas, 342
 uso clínico
 toxoplasmose, 666
 tuberculose, 634
 Classificação de Vaughan William, 255t
 Clearance (depuração), 123-124
 Clemastina, 333t
 Clenbuterol
 ação/efeitos, 182t-184t, 186
 uso no esporte, 712t, 713, 714q
 Clindamicina, 633
 ação/efeitos, 631q, 633
 efeitos adversos, 633
 usos clínicos
 malária, 659
 toxoplasmose, 666
 Clobazam
 ação/efeitos, 548
 usos clínicos, 543
 Clodronato, 438
 Clofarabina, 681
 Clofazimina
 ação/efeitos, 636
 efeitos adversos, 636
 farmacocinética, 636
 usos clínicos, 635-636, 636q
 Clofibrato, 290
 Clometiazol, 607
 Clomifeno, 421, 424-425
 Clomipramina, 567, 574, 576q
 características, 568t-570t
 interações medicamentosas, 579q
 Clonagem molecular, 8
 Clonazepam, 533, 538q
 ação/efeitos, 546, 548
 características, 533t
 usos clínicos, 535, 543
 via de administração, 548
 Clonidina, 189
 ação/efeitos, 182t-184t, 462, 571
 usos clínicos
 cessação do tabagismo, 602
 dependência de álcool, 607
 dependência de opioides, 597q
 hipertensão, 277-278
 transtorno do déficit de atenção com hiperatividade, 586
 Clopidogrel, 204, 205q, 206, 304
 angina instável, 253
 efeitos adversos, 304
 farmacocinética, 130, 304
 interações medicamentosas, 695
 usos clínicos, 304-305, 305f
 Clorambucila, 678
 teratogenicidade, 706
 Cloranfenicol, 616q, 629
 ação/efeitos, 631q
 efeito da idade sobre, 690-691
 efeitos adversos, 630, 690-691, 699, 708, 708q
 espectro antibacteriano, 629-630
 farmacocinética, 630
 inativação, 619
 reações idiossincráticas, 692
 resistência, 619
 usos clínicos, 630q
 Cloranfenicol acetiltransferase, 619, 629
 Clordiazepóxido, 533, 538q
 características, 533t
 usos clínicos, 607
 Cloreto de amônio, 357
 Cloreto de cálcio, 255t
 Cloreto de magnésio, 255t
 Clorexidina, 707-708
 Clorfenamina, 333t, 344
 Clorofórmio, 492, 500
 Cloroquina, 327
 ação/efeitos, 619
 administração, 659-660
 como fármaco antirreumático modificador de doença, 328
 efeitos adversos, 660
 farmacocinética, 659-660
 partição em tecido/gordura, 106
 resistência, 659
 usos clínicos
 malária, 655-656, 658-660, 663q
 quimioprofilaxia da malária, 659
 Clorpromazina, 555
 ação/efeitos, 555
 características, 556t-557t
 e doença de Parkinson, 485
 efeitos adversos, 560-561, 700-701, 701q
 farmacocinética, 562
 usos clínicos, 562q
 antiemético, 367
 doença de Huntington, 489
 doenças por prion, 490
 Clorpropamida, 380-381
 Clortalidona, 355
 Clostridium difficile, 633
 Clostridium spp., 623t
 Clotrimazol, 652
 Clozapina, 468, 555
 ação/efeitos, 560
 características, 556t-557t
 e HLA-DQB1*0201, 135
 efeitos adversos, 561, 708
 eficácia clínica, 562-563
 usos clínicos, 562q
 Coagulação, 294-297, 296f, 297q
 defeitos, 297-298
 medicamentos que afetam, 297-302, 302q
 resposta imune inata, 78-80, 80f
 Coamoxiclav, 627q
 Cocaetileno, 592
 Cocaína, 585t, 587-588, 588q
 ação/efeitos, 182t-184t, 192, 193q
 comportamental, 465
 no SNC, 528
 sistema cardiovascular, 528
 dependência, 593t
 efeitos adversos, 587-588, 704
 efeitos farmacológicos, 587
 estilo de vida, 710, 711t
 farmacocinética, 587
 histórico, 525
 propriedades, 527t
 teratogenicidade, 704
 uso crônico, dependência na tolerância, 587
 uso no esporte, 712t
 Coccidioides immitis, 650t
 Codeína, 510, 513, 518t-519t, 519
 ações/efeitos, 515
 bioensaios, 92, 92f
 farmacocinética, 516-517
 uso no esporte, 712t
 usos clínicos
 motilidade gastrointestinal, 369
 tosse, 345
 Coeficiente de partição gás:sangue, 498
 Coeficiente de partição óleo:gás, 498
 Coeficiente de permeabilidade, 100
 Coeficientes de partição, 498
 Coenzima B 12, 313
 Colágeno, 69
 Colchicina, 332, 352, 399-400
 Colecalciferol ver Vitamina D₃
 Colecistoquinina (CCK), 360, 387t, 388
 Colelitíase, 370
 Colesevelam, 290-291

- Colesterol, 285, 402, 422-423
 alta densidade *ver* Lipoproteína de alta densidade (HDL)
 baixa densidade *ver* Lipoproteína de baixa densidade (HDL)
 fármacos inibidores da absorção de, 290-291, 291q
 transporte, 286, 287f
- Colestiramina, 330, 438
 absorção, 108
 e warfarina, 301
 interações medicamentosas, 693
- Cólica biliar, 370
- Colina acetiltransferase (CAT), 154-155, 483
- Colinesterase, 154-155, 171q
 distribuição e função da, 168
 fármacos inibidores *ver* Anticolinesterásicos
 reativação, 171-172
- Colírio, 109
- Colistina, 633, 634q
- Colite pseudomembranosa, 633
- Colite ulcerativa, 370, 601
- Coloração de Gram, 610, 622
- Comensais, 609, 649
- Compartimentos
 bem homogeneizados, 99
 líquidos do organismo, 110-111, 110f
 modelo de compartimento único, 125-126, 125f-126f
 modelo de dois compartimentos, 128, 128f
 pH, 101
- Compartimentos bem homogeneizados, 99
- Compartimentos líquidos corporais *ver* Compartimentos, líquido corporal
- Complexo de histocompatibilidade principal (MHC), 82-83, 639
- Complexo pré-Bötzinger, 514-515
- Componente 1 da vitamina K redutase (VKORC1), 137, 300-301
- Comportamento
 efeito da dopamina no, 465
 efeito de antipsicóticos no, 559-560
 efeitos do etanol, 603
 sexual, 419-420
- Comportamento alimentar, circuitos neurológicos que controlam, 388-389
- Compostos do amônio quaternário, 159-160
- Compostos guia
 descoberta, desenvolvimento de fármacos, 727-728
 otimização, desenvolvimento de fármacos, 728
 produtos naturais como, 727-728
 teratogenicidade, 706
- Concentração alveolar mínima (CAM), 492
- Concentração, fármacos, 125, 125f
 bioensaios, 89
 relação entre efeito e, 9-10, 10f
- Concentração plasmática máxima, 123
- Conivaptan, 280
- Conjugados anticorpo-fármaco/droga, 113
- Constante de equilíbrio, 17
- Constricção pupilar, 158-159
- Constricção pupilar, efeitos dos opioides, 515
- Construção, validade de, 92-93
- Consumo de oxigênio miocárdico, 250-251
- Contração, muscular, 59-61, 60f, 62q
 musculatura lisa, 59-61, 61f
 músculo cardíaco, 59-60
 músculo esquelético, 59
- Contraceção de emergência, 427
- Contraceção, 425-427
 contraceptivos orais, 425-426
 pós-coito (emergência), 427
 progestogênicos de longa ação, 427
- Contraceptivos orais, 425-426
 comprimidos combinados, 425-426
 estilo de vida, 711t
 farmacocinética, 426
 interações medicamentosas, 426
 somente de progesterona, 426
- Contratilidade miocárdica *ver* Miocárdio, contração
- Controle da glicose sanguínea, 372, 373f, 378
- Controle de gasto energético, 388-389
- Convulsão(ões)/Crise(s), 540
 de ausência, 541-542
 efeitos adversos de fármacos contendo xantinas, 341
 generalizadas, 541-542
 parciais, 540-541
 tônico-clônicas, 541-542
- Coração, 246-264
 consumo miocárdico de oxigênio, 250-251
 contração *ver* Miocárdio, contração
 controle autônomo, 142t, 251-252
 parassimpático, 252
 simpático, 251-252
 efeitos de agonistas de receptores adrenérgicos, 181-184, 185f
 efeitos de antagonistas do cálcio, 262
 efeitos de receptores adrenérgicos, 176t
 fluxo sanguíneo coronário *ver* Fluxo sanguíneo coronário
 insuficiência, 249-250, 278-280, 279f
 medicamentos que afetam, 254-263
 músculo *ver* Miocárdio
 ritmo, 246-249
 distúrbios do, 247-249
 efeitos de glicosídeos cardíacos, 258-259
 velocidade, 246-249
 controle, 249
 efeitos de antagonistas muscarínicos, 161
 efeitos de glicosídeos cardíacos, 258-259
- Corno lateral (da medula), 140-141
- Corpo estriado, 463
- Corpo lúteo, 417-418, 418f
- Corpos de Lewy, 486
- Córtex suprarrenal, 400-407
- Corticosteroides, 400-401
 ação/efeitos, 192
 comparação entre, 401t
 deficiência *ver* Doença de Addison
 excesso *ver* Síndrome de Cushing
 teratogenicidade, 704t
 usos clínicos
 asma, 340
 choque, 281
ver também Esteroides suprarrenais; Mineralocorticoides; Esteroides/hormônios esteroides
- Corticotrofina, 707-708
- Corticotrofos, 394
- Cortisol *ver* Hidrocortisona
- Cortisona, 400-401, 401t
- Corynebacterium* spp., 623t
- Cotinina, 599
- Cotransmissão, 145-147, 147f, 149f
- Cotrimoxazol, 611, 622
 interferência com a ação do folato, 626q
 usos clínicos, 625q-626q, 630q
Pneumocystis, 666
 toxoplasmose, 666
- Couve de Bruxelas, 117
- Coxibes, 318-319, 325-326
 asma, 339
 comumente usados, 323-326
 desenvolvimentos futuros, 334
 efeitos adversos, 322-323, 325-326
- Crescimento
 efeitos dos hormônios da tireoide, 412
 toxicidade de fármacos anticâncer, 676
ver Hormônio do crescimento
- Crisantaspase, 684
- Cristais de urato, 331-332, 357
- Cristal meth*, *ver* Metanfetamina
- Cromacalim, 58
- Cromoglicato, 340, 343
- Cromoglicato de sódio, 370
- Cromogranina A, 177
- Cromossomos, 610
- Cryptococcus neoformans*, 650t
- Cryptosporidium* spp., 369
- CSFs *ver* Fatores estimuladores de colônias (CSFs)
- CTOP, 513t
- Curare, 106, 139, 164
- Curva concentração-efeito, 9-10, 10f, 12f
- Curva dose-resposta, 9-10, 91
- Curvas de função ventricular, 249-250, 250f
- Curvas de sobrevida, 94-95, 95f
- CX-516, 455
- CXCR4, 645, 647
- CYP2C19, 695
- CYP2D6, 136-137

D

- Dabigatrana, 300
 etexilato de dabigatrana, 300
- Dacarbazina, 678-679
- Daclizumabe, 330, 331t
- Dactinomicina, 613, 681-682, 682q
- Daidzina, 605-606
- Dalfopristina, 631q, 633
- DAMGO, 513t
- D-aminoácido oxidase (DAAO), 554
- D-aminoácidos, 234
- Danaparoides, 299
- Danazol, 344, 424-425, 425q
- Dantrolene, 52, 167, 500
- Dantrona, 368
- Dapsona
 ação/efeitos, 636
 efeitos adversos, 636
 farmacocinética, 636
 interações medicamentosas, 635
 metabolismo, 135
 usos clínicos
 hanseníase, 635-636, 636q
 malária, 658, 661-662, 663q
 quimioprofilaxia da malária, 659
- Daptomicina, 633
- Darbepoetina, 314
- Darifenacina, 154, 159-160
- DARPP-32, 464
- Darunavir, 643
- Dasatinibe, 137, 684
- Daunorrubicina, 681
- DDT, 530
- Débito cardíaco, 249
- Debrisoquina, 190, 692q
- Decametônio, 163, 166
- Dedaleira (*digitalis*), 258
ver também Glicosídeos cardíacos
- Defeitos de gene único, 722
- Deferasirox, 311
- Deferiprona, 311
- Defesa do hospedeiro
 células de, 77-88
 óxido nítrico, 241-242
- Deficiência de acetilação de fármacos, 134-135
- Deficiência de adenina desaminase, 722

- Deficiência de colinesterase plasmática, 133-134
- Deflazacorte, 401t
- Degeneração macular aguda (DMA), 684
- Delirium tremens*, 607
- Demeclociclina, 628
- efeito no hormônio antidiurético, 399-400
- inibição do hormônio antidiurético, 352
- usos clínicos, 629q
- Demência
- fármacos usados em, 484q
- ver também Doença de Alzheimer
- Denosumabe, 440
- Dependência, 592-608, 593f, 596q
- administração de drogas, 592
- dependência física, 595
- dependência psicológica, 595, 595f
- efeitos nocivos, 592-594
- mecanismos da, 595-597
- recompensa induzida por drogas, 594-595
- terminologia, 593t
- tratamento farmacológico, 596t, 597
- ver também medicamentos específicos
- vias de recompensa, 594-595
- Depósitos amiloides, 476, 481-483
- Depressão, 451-452, 472
- Depressão (humor), 442
- distúrbio bipolar, 550, 564, 581-582
- endógena, 564
- hipótese catecolaminérgica da, 462
- modelos animais, 571, 571t
- natureza da, 564
- reativa, 564
- teoria monoaminérgica da, 564-566
- testes humanos, 571
- tratamento ver Fármacos antidepressivos
- unipolar, 564
- Depressão (transmissão sináptica), longo prazo, 451-452, 472
- Depressão alastrante cortical, 200
- Depressão cardíaca, antagonistas de receptores β -adrenérgicos, 189
- Depuração (*clearance*), 123-124
- Derivados da artemisinina, 659
- Derivados da tebaína, 510
- Derivados de plantas, 677, 677t, 682, 683q, 717
- Dermatomicoses, 649
- Des-Arg9-bradicinina, 218-219, 219q, 508
- Descoberta de fármacos ver Desenvolvimento de fármacos
- Desejo, 595
- Desenvolvimento fetal, 604-605
- Desenvolvimento (humano)
- efeitos dos hormônios da tireoide, 412
- ver também Crescimento
- Desenvolvimento de fármacos, 726-730
- aspectos comerciais, 729
- biofármacos, 729
- clínico, 726, 727f, 728-729
- fase de descoberta, 726-728, 727f
- descoberta do composto guia, 727-728
- otimização do composto guia, 728
- seleção do alvo, 726-727
- perspectivas para o futuro, 729-730
- pré-clínico, 726, 727f, 728
- Desfechos clínicos, medidas de, 96
- Desferrioxamina, 311
- Desflurano, 497, 500, 501q
- características, 498t
- farmacocinética, 500q
- indução e recuperação, 499
- Desidroepiandrosterona, 422-423
- Desipramina, 567, 574
- características, 568t-570t
- usos clínicos, 521
- Desloratadina, 333t
- Desmopressina, 235t, 358, 400, 400q
- Desnutrição, efeitos do etanol, 604
- Desogestrel, 421, 425-426
- Desoxiadenosilcobalamina 5'-, 313
- Desoxitimidilato monofosfato (DTMP), 312, 680
- Desoxiuridilato monofosfato (DUMP), 312, 680
- Dessensibilização, 15-16, 16f, 35, 36f
- Dessensibilização heteróloga, 35
- Dessensibilização homóloga, 35
- Desvenlafaxina, 567, 576-577, 577q
- Dexametasona, 401t, 565
- usos clínicos, 406
- antiêmese, 367
- fármacos anticâncer, 683
- Dexetoprofeno, 319t
- Dexfenfluramina, 699
- Dexibuprofeno, 319t
- Dexies ver Dextroanfetamina
- Dextranas, 707-708
- Dextroanfetamina, 584
- Dextrometorfano, 522
- ações/efeitos, 515
- usos clínicos, 345
- Dextropropoxifeno, 513, 518t-519t
- Diabetes Control and Complications Trial*, 378
- Diabetes insipidus*, 399
- diuréticos tiazídicos no, 355
- e responsividade/eficácia a fármacos, 691
- hormônio antidiurético, 400
- nefrogênica, 351-352
- Diabetes insipidus* nefrogênico ligado ao X, 691
- Diabetes mellitus*, 372, 377-383
- tipo 1, 378
- tipo 2, 378
- tratamento, 378-382
- Diacilglicerol (DAG), 32-34
- Diacilglicerol lipase, 212
- Diaglicerol lipases (DAGLs), 223-224
- Diamorfina, 510, 518t-519t, 519
- administração, 592
- dependência, 593t
- Diarreia
- do viajante, 369
- fármacos para, ver Agentes antidiarreia
- Diazepam, 497, 538q
- administração, 108, 548
- características, 533t
- efeito da idade sobre, 691
- eliminação, 119-120
- ligação do, inibidor da, 535
- usos clínicos, 535, 543
- Diazóxido, 58, 355
- Dibucaína, 133-134
- Dicloclorverina, 369
- Diclofenaco, 319t
- Dicloroisoprenalina, 187-188
- Didanosina, 613, 643
- Dieta
- e obesidade, 391
- ver também Appetite; Ingestão alimentar
- Dietilcarbamazina, 118, 670-671
- Dietilestilbestrol, 683
- Difenidramina, 532, 686
- Difenoxilato, 369
- Diflos, 169-170, 170t, 171q
- Difusão, 99-100
- através de lipídeos, 100-101
- coeficiente, 100
- facilitada, 101-102
- Difusão aquosa, 99
- Digitalis, 94
- Digoxina, 52, 258
- absorção gastrointestinal, 106-107, 107f
- doses repetidas, 126
- e verapamil, 257-258
- efeito da idade sobre, 690
- eliminação fecal, 115
- eliminação, 120
- farmacocinética, 259
- interações medicamentosas, 365, 693-694
- usos clínicos, 255t, 280
- Di-hidrocodeína, 519
- Di-hidroergotamina, 197-198
- ação/efeitos, 199
- propriedades, 199t
- Di-hidrofolato, 312
- Di-hidrofolato redutase, 312, 610-611, 619, 680
- Di-hidrogesterona, 421
- Di-hidro-ototato desidrogenase, 330
- Di-hidropiridinas, 262
- canais de cálcio e, 50
- canal, 20
- efeitos adversos, 263
- receptores, 52
- vasodilatação, 272
- Di-hidropirimidina desidrogenase (DPYD), 136
- Di-hidropteroato sintetase, 619, 622-623
- Di-hidrotosterona, 423
- Di-hidroxi-fenilalanina (dopa), 175-177
- Di-iodotirosina (DIT), 410
- Diloxanida, 664, 664q
- Diltiazem, 257-258
- ação/efeitos, 262
- canais de cálcio e, 50
- interações medicamentosas, 342
- vasodilatação, 272
- Dimaprit, 211
- Dimetilarginina assimétrica (ADMA), 238, 242
- Dimetilarginina dimetilamino hidrolase (DDAH), 242
- Dimetiltriptamina (DMT), 590
- Dimetoxi-4-metilanfetamina (DOM) 2,5-, 590
- Dinitrofenol, 391
- Dinoprost, 428, 429q
- Dinoprostona, 216q, 428, 429q
- Dinorfina, 232, 513t
- Dióxido de carbono, pressão parcial, 336
- Dióxido de nitrogênio, 600
- Diphyllobothrium latum*, 668
- Dipiridamol, 205, 258
- usos clínicos, 304
- vasodilatação, 260, 272-273
- Dipivoxila, 643
- Disbindina, 554
- DISC-1, 554
- Discinesia, 488
- tardia, 560, 561q, 698
- Discinesias tardias, 560, 561q, 698
- Disfunção erétil, 272-273, 428-430
- e diuréticos tiazídicos, 355
- e óxido nítrico, 244, 244f
- efeitos do etanol, 604
- Dislipidemia, 286-288, 287t, 288q, 292q, 357-358
- Dismenorreia, 428
- Disopiramida, 255t, 256
- Disponibilidade, de fármacos, 99-106
- Dispositivos implantáveis revestidos, 113
- Dispositivos intrauterinos, 113
- Dissulfiram, 177, 679
- ação/efeitos, 605-606
- interações medicamentosas, 695
- metabolismo, 118-119
- usos clínicos, 597q, 605q, 607
- Distonias, agudas, 560, 561q
- Distribuição de medicamentos, 110-111, 112q, 693-694

- Distúrbio bipolar, 550, 564
tratamento medicamentoso do, 581-582, 582q
- Distúrbio de neurodesenvolvimento relacionado ao álcool (ARND), 604-605
- Distúrbios afetivos, 564
- Distúrbios farmacocinéticos de gene único, 133-135
- Distúrbios motores extrapiramidais, 560, 561q
- Diurese, efeitos do etanol, 603-604
- Diuréticos, 347, 353-356, 357q
alça *ver* Diuréticos de alça
efeitos, 91-92
interações medicamentosas, 696
osmóticos, 356
poupadores de potássio, 355-356, 356q
tiazídicos *ver* Diuréticos tiazídicos
uso no esporte, 712t
usos clínicos, 269
- Diuréticos de alça, 353-354
efeitos adversos, 354
farmacocinética, 354
interações medicamentosas, 696
usos clínicos, 269, 354q
- Diuréticos osmóticos, 356
- Diuréticos poupadores de potássio, 355-356, 356q
- Diuréticos tiazídicos, 354-355
adaptação fisiológica, 16
efeitos adversos, 355
eliminação, 352-353
farmacocinética, 355
interações medicamentosas, 696
uso no esporte, 712t
usos clínicos, 277, 279t, 355q
- Dizocilpina
ação/efeitos, 554-555
bloqueadores do receptor NMDA, 450, 453-454
- DMT (dimetiltriptamina), 590
- DNA
estrutura, 615f
lesão, 72
plasmídeo, 720-721
replicação, 66, 616f
sequência, 132-133
síntese, 612-615
transcrição, 132-133
- DNA girase, 612
inibição, 613-615, 615f
- DNA plasmidial, 720-721
- DNA polimerase, 612
inibição, 613, 644-645, 644t, 646q
- DNAase, 235t
- Dobutamina, 252
ação/efeitos, 182t-184t
efeito na contração miocárdica, 259
usos clínicos
choque, 281
insuficiência cardíaca, 280
- Docetaxel, 682
- Docusato de sódio, 368
- Doença
e anticoagulantes orais, 301
e responsividade/eficácia do fármaco, 691-692, 692q
modelos animais de, 92-93
receptores e, 45-46
- Doença ateromatosa, 285, 289q
fatores de risco, 285
prevenção, 288
- Doença autoimune, 87, 328
- Doença cerebral isquêmica, 476, 480-481, 481q
estratégias terapêuticas, 481
- excitotoxicidade, 478
fisiopatologia, 480-481
- Doença da artéria coronária *ver* Cardiopatia isquêmica
- Doença de Addison, 401, 406-407
- Doença de Alzheimer, 476, 481-485, 483q
abordagens terapêuticas, 483-485
inibidores de colinesterase, 483-484, 484t
memantina, 483-485
dobramento incorreto da proteína e agregação, 478t
em tabagistas, 601
modelos animais, 93
patogênese, 481-483, 482f
perda de neurônios colinérgicos, 483
- Doença de Alzheimer, 93
ansiedade, 531-532
depressão, 571, 571t
doença de Parkinson, 93
doença, 92-93
epilepsia, 542-543
genética e transgênica, 93
gratificação induzida por fármacos/
drogas, 594
obesidade, 93
toxicidade, 698-700
- Doença de Christmas, 297
- Doença de Creutzfeldt-Jacob variante (vCJD), 489-490
- Doença de Creutzfeldt-Jacob, 397, 478t, 489-490, 715-716
- Doença de Crohn, 370, 601
- Doença de Graves, 415
- Doença de Huntington, 478t, 489
- Doença de Minamata, 706
- Doença de Paget, 437, 438q
- Doença de Parkinson, 489
- Doença de Raynaud, 281-282
- Doença de Wilson, 328
- Doença do neurônio motor, 478t, 480
- Doença do refluxo gastroesofágico (DRG), 360, 362
- Doença do sono africana, 665
- Doença granulomatosa crônica, 722
- Doença inflamatória intestinal, 370
- Doença macrovascular no *diabetes mellitus*, 377-378
- Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), 344-345
características clínicas, 344-345
e óxido nítrico, 243
efeitos do tabagismo, 600
exacerbações agudas, 345
patogênese, 344
tratamento
específicos, 345
princípios, 344-345
- Doença vascular periférica, 281, 600
- Doenças neurodegenerativas, 476-491
dobramento incorreto de proteínas e agregação, 476, 477q, 477t, 478t
morte neuronal, 477-480
ver também doenças específicas
- Doenças neurodegenerativas de repetição de trinucleotídeos, 489
- Dolasetrona, 366-367
- DOM (2,5-dimetoxi-4-metilanfetamina), 590
- Domínio de dois poros de canais de potássio, 58-59, 58t
- Domperidona, 427
barreira hematoencefálica, 110
usos clínicos, 488
antiêntese, 367
motilidade gastrointestinal, 368
- Donepezila, 483, 484q, 484t
- Dopa descarboxilase, 177
- Dopa, 175-177
- Dopamina, 174, 177
aspectos funcionais, 464-466
e sistemas motores, 464-465
efeitos comportamentais, 465
esquizofrenia, 554
função neuroendócrina, 465-466
função nos sinais de saciedade, 388
metabolismo, 463, 463f
no doença de Parkinson, 485
no SNC, 463-466, 466q
transmissão NANC, 145, 148t
transportador, 147-148
vasodilatação/vasoconstrição, 272
vômitos, 365, 466
- Dopamina β -hidroxilase (DBH), 177
inibição, 177
- Dor
canais de potencial transitório, 507-508
e nocicepção, 507
mecanismos neurais de, 503-510
mecanismos, 509q
neuropática, 506-507, 509q, 521-522, 522q, 550
transmissão para centros mais altos, 505
- Dor neuropática, 506-507, 509q
tratamento, 521-522, 522q, 550
- Dorzolamida, 109
- Dose/dosagem, efeito da repetição, 126
- Doxazosina
usos clínicos
hipertensão, 277-278
hipertrofia prostática benigna, 358
- Doxepina, 574-575
- Doxiciclina, 70, 628
farmacocinética, 629
usos clínicos, 629q
malária, 659
quimioprofilaxia da malária, 659
- Doxorrubicina, 613-615, 681-682, 682q
- DPDPE, 513t
- Dracunculus medinensis*, 668-669
- Dronabinol *ver* Tetra-hidrocanabinol (THC)
- Dronedarona, 257
- Droperidol, 497
- Droxidopa, 182t-184t, 190
- D-serina, 450
- Ductos coletores, 347, 350-352
- Duloxetina, 567, 568t-570t, 576-577, 577q, 581
- Duplicação genética, 617
- Dutepilase, 307

E

- Echinococcus* spp., 669
- Eclâmpsia, 244
- Econazol, 652
- Ecotiopato, 169-170, 170t, 171q
- Ecstasy* *ver* MDMA
(metilenodioximetanfetamina)
- Eculizumabe, 309, 316, 316f
- Edema, efeitos de fármacos anti-inflamatórios não esteroidais, 321
- Edrofônio, 168-169, 170t, 171q
- Efalizumabe, 330, 331t
- Efavirenz, 643, 646q
- Efedrina, 191, 586
ação/efeitos, 182t-184t, 193q
interações medicamentosas, 578, 579q, 693
uso no esporte, 712t, 713, 714q
- Efeito Somogyi, 379
- Efeitos nocivos de fármacos/drogas *ver* Reações adversas/efeitos prejudiciais dos fármacos; fármacos/drogas específicas

- Efeitos vasculares
do óxido nítrico, 241
dos alcaloides do *ergot* (esporão do centeio), 199
dos diuréticos de alça, 353
- Efetor(es)
bloqueio da ligação efetor-receptor, 15
controlado por proteínas G, 34q
- Eficácia, 8, 12-15, 14q
- Eficácia intrínseca, 13
- Eflornitina, 665
- Efluxo simpático toracolombar, 140-141
- Ehrlich, Paul, 6
- Eicosanoides, 84, 212-217, 472
biossíntese, 212-213
estrutura, 212-213
vasoconstrição, 271, 272q
- Eixo gastrina-ECL-célula parietal, 362
- Elastase neutrofílica, 306
- Elastina, 69
- Eletriptana, 202t
- Eletroencefalografia (EEG), 540, 541f
- Eletrólitos, 369
- Eliminação, 119-121
definição, 115
expressa como depuração, 124
fármacos e metabólitos, 119
interações farmacocinéticas, 696
- Eliminação fecal, 115
- Eliminação pré-sistêmica, 108, 118, 118t
- Eliprodil, 450
- Emadastina, 332-333
- Emaranhados neurofibrilares, 481-483
- Êmbolo pulmonar, recorrente, 282
- Embriogênese, 70
- Emergência craniana, 141
- Emolientes fecais, 368
- Empofilina, 341
- Enadolina, 513t
- Enalapril, 235t
metabolismo, 118-119
vasodilatação, 274t
- Enalaprilate, 118-119
- Encainida, 255-256
- Encefalinas, 512
via inibitória descendente, 506
vômitos, 365
- Encefalopatia espongiforme bovina (BSE), 489-490
- Encefalopatia espongiforme, 489-490
- Endocanabinoides, 223-225, 223t, 225q, 472-473
biossíntese, 223-224, 224f
envolvimento patológico, 225
mecanismos fisiológicos, 225
término do sinal, 224-225
usos clínicos, 392-393
- Endoperóxidos, 213
- Endorfina α -, 232
- Endorfina β -, 232, 513t
- Endorfina γ -, 232
- Endorfinas, 232, 512
- Endotelina, 267-269
biossíntese, 267-268, 268f
descoberta, 267-268
funções da, 269, 269f
receptores, 268-269, 268t
secreção, 267-268
vasoconstrição, 271, 272q
- Endotélio
disfunção, 285
lesão, 285
movimento de fármacos através do, 99
vascular, 266-269, 266f
em hemostasia e trombose, 296-297
endotelina, 267-269
na angiogênese, 267
- Endotoxina, 622
- Enflurano, 492, 500, 501q
características, 498t
metabolismo, 500
- Enfurvitida, 235t, 645, 647, 647q
- Engenharia de proteínas, 717
- Enricasana, 75
- Ensaio ALLHAT, 96
- Ensaio paralelo, 91
- Ensaaios clínicos, 94-98, 95f
abordagem frequentista e bayesiana, 96
aleatório controlado, 94
controles, 94
equilíbrio entre risco e benefício, 97-98
erros, 95-96
ético, 94
evitando viés, 95
força, 95-96
metanálise, 97
placebos, 96
resultados clínicos, 96
tamanho da amostragem, 95-96
- Ensaaios de ligação, 90
- Entacapona, 487
- Entamoeba histolytica*, 663
- Entecavir, 643
- Enterobíase, 668, 669t, 670-671
- Enterobius vermicularis*, 668
- Enticetabina, 643
- Enurese, 358
- Enurese noturna, 358
- Envelope bacteriano, 610
- Enxaqueca
fisiopatologia, 200
hipótese encefálica, 200
hipótese inflamatória, 200
manejo de fármacos, 199-201, 201q, 202t
alcaloides do *ergot* (esporão do centeio), 199
profilaxia, fármacos antiepiléticos, 550
teoria vascular, 200
- Enzima conversora de angiotensina (ECA), 218, 270
ação, 275f
inibidores *ver* Inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA)
- Enzima conversora de TNF (TACE), 334
- Enzimas CYP *ver* Sistema P450 de mono-oxigenases
- Enzimas microssômicas, 115, 118
- Enzimas, 21, 21f, 22t
indução enzimática, 694-695, 694f
inibição enzimática, 694t, 695-696
- Eosinófilos, 80-81
- Eotaxina, 209t
- Epibatidina, 162, 522, 598
- Epidermophyton floccosum*, 650t
- Epidermophyton* spp., 649
- Epilepsia
características, 540
jacksoniana, 541
mal de estado epilético, 548
mecanismos neurais, 542-543
modelos animais, 542-543
natureza da, 540-543, 543q
psicomotor, 540-541
síndrome de Lennox-Gastaut, 542
tipos de, 540-542
complexa, 540
convulsões generalizadas, 541-542
convulsões parciais, 540-541
simples, 540
tratamento *ver* Fármacos antiepiléticos
- Epilepsia psicomotora, 540-541
- Epinastina, 332-333
- Epinefrina (adrenalina), 139, 174
ação/efeitos, 7, 174, 182t-184t, 186, 256
- atraso na absorção do fármaco, 109
e anestésicos locais, 529
eficácia, 13
hipoglicemia, 184-186, 372
parada cardíaca, 252
usos clínicos, 255t
choque, 281
emergências alérgicas, 344
- Epirrubicina, 681
- Epitélio
como uma via de administração, 108-109
transporte iônico, 63-64, 64q, 64f
- Eplerenona 355, 407
farmacocinética, 355
usos clínicos, 280
vasodilatação, 274t
- Epoetina, 314, 315q, 347, 357-358
- Epoprostenol, 216q, 281, 305
- Eptifibatida, 305
- Equação de Hill-Langmuir, 17
- Equação de Schild, 18
- Equilíbrio ácido-básico, 352
- Equilíbrio de energia, 385-390, 389q
- Equilíbrio salino, 353
- Equinocandina B, 651-652
- Equinocandinas, 649-652
- Ergocalciferol *ver* Vitamina D₂
- Ergometrina, 199t, 427-428, 429q
- Ergosterol, 615, 650
- Ergotamina, 190
ação/efeitos, 199
controle da enxaqueca, 202t
efeitos adversos, 199
propriedades, 199t
- Eritromicina, 616q, 631
espectro antimicrobiano, 631
farmacocinética, 631
interações medicamentosas, 342
resistência, 619
usos clínicos, 369
- Eritropoetina, 235t, 309, 314-315
efeitos adversos, 314
uso no esporte, 712t, 713
usos clínicos, 314
- Erlotinibe, 75, 684, 685q
- Ertapenem, 628
- Erupção "rasteira" (*larva migrans cutânea*), 669, 669t
- Erva de São João, 117, 567, 568t-570t
- Escabiose (sarna), 489-490
- Escherichia coli*, 369
- Escherichia* spp., 623t
- Escitalopram, 567, 568t-570t, 573
- Esclerose lateral amiotrófica, 478t, 480
- Esclerose múltipla (EM), 551
- Esclerostina, 432
- Escopolamina, 159, 366
- Eslicarbazepina, 546
- Esomeprazol, 363
- Espécies reativas do oxigênio (ROS), 480, 700
- Especificidade de fármacos, 7-8
- Especificidade do ligante, 7
- Espermatogênese, 399q, 418-419
- Espiramicina, 631
- Espironolactona, 259, 355
farmacocinética, 355
usos clínicos, 407
hipertensão, 277-278
insuficiência cardíaca, 280
vasodilatação, 274t
- Esporozoários, 655, 656t
- Esporozoítos, 656-657
- Esporte, fármacos no, 711-713, 712t, 714q
esteroides anabolizantes, 711-713
estimulantes, 713
hormônio de crescimento humano, 713

- Esqualeno epoxidase, 653
 Esquistossomose, 668, 670
 Esquizofrenia, 442
 base neuroanatômica e neuroquímica, 554-555
 etiologia, 554-555
 fatores ambientais, 554
 fatores genéticos, 554
 natureza da, 553-555, 555q
 patogênese, 554-555
 sintomas negativos, 553
 sintomas positivos, 553
 tratamento *ver* Fármacos antipsicóticos
 Esquizonte, 657
 Estado de mal asmático, 337, 343
 Estado de mal epilético, 548
 Estados hipotensivos, fármacos vasoativos para, 280-281
 Estatinas, 285, 289-290
 ação/efeitos, 289-290
 efeitos adversos, 290
 farmacocinética, 289-290
 usos clínicos, 281, 290q
 Estavudina, 643
 Estenose da artéria renal, bilateral, 701-702
 Estereosseletividade, 117
 Esteroides anabólicos, 423, 711-713
 Esteroides cardiotônicos, 258
 Esteroides suprarrenais, 84, 396, 399q, 402-406
 ação/efeitos, 343, 400-405
 adversos, 343
 anti-inflamatórios, 404-405
 imunossuppressores, 404-405
 metabólicos e sistêmicos, 402-403, 402q
 retroalimentação (*feedback*) negativa na adeno-hipófise e hipotálamo, 403-404
 administração da inalação, 109
 como imunossuppressores, 330
 efeitos adversos, 406, 698
 em hipoglicemia, 372
 farmacocinética, 406
 interações medicamentosas, 635, 695
 liberação, 402
 mecanismo de ação, 402, 405q
 metabolismo ósseo e remodelamento, 437
 novas orientações, 407-408
 secreção, 399q
 síntese, 402
 terapia de substituição, 401
 usos clínicos, 401, 406q
 antiêntese, 367
 asma, 342-343, 344q
 distúrbios da tireoide, 415
 doença intestinal crônica, 370
 doença pulmonar obstrutiva crônica, 344-345
 fármacos anticâncer, 683, 684q
 ver também Mineralocorticoides; esteroides suprarrenais específicos
 Esteroides/hormônios esteroides, 444t
 como anestésicos, 492
 efeito do etanol sobre, 605
 esterificação, 109
 receptores, 42
 retardo da absorção de, 109
 Esteróis, 609
 Estibogluconato de sódio, 666
 Estilbestrol, 704t, 705
 Estimulação cerebral, 579-580
 Estimulação magnética transcraniana (TMS), 579-580
 Estimulantes psicomotores, 446t, 584-589, 585t
 dependência, 593t
 usos clínicos, 447
 Estiripentol, 550
 Estradiol, 420
 Estramustina, 678
 Estratégia da concentração alvo, 123
 Estreptococos, 623t, 630
 Estreptograminas, 624t, 633
 Estreptomina, 622, 630, 727-728
 resistência, 619
 usos clínicos, 634
 Estreptoquinase, 235t, 307
 Estresse, 110-111
 Estresse de cisalhamento (*shear stress*), 238-239
 Estrias gordurosas, 285
 Estricina, 458, 459q, 713
 Estriol, 420
 Estrogênio(s), 420-421, 421q
 ações, 420
 atividade antiandrogênica, 424
 ciclo menstrual, 417
 como antidepressivos, 579
 efeito na secreção de prolactina, 397
 efeitos adversos, 420, 704t
 farmacocinética, 420
 interações medicamentosas, 635
 mecanismo de ação, 420
 metabolismo ósseo e remodelamento, 436
 modulador do receptor, 420-421
 preparativos, 420
 prevenção da doença ateromatosa, 288
 receptores, 420
 reposição *ver* Terapia de reposição hormonal (TRH)
 teratogenicidade, 704t
 usos clínicos, 421q
 distúrbios ósseos, 438-439
 fármacos anticâncer, 683
 vias de administração, 109
 Estrona, 420
 Estrôncio, ranelato de, 437, 439
 Estudos clínicos controlados randomizados ("aleatórios"), 94
 Estudos clínicos duplo-cegos, 95
 Estudos de preferência condicionada, 594
 Estudos farmacológicos em seres humanos, 93-94
 ver também Ensaios clínicos; estudos específicos
 Etambutol
 efeitos adversos, 635
 usos clínicos, 634-635
 Etanercepte, 330, 331t, 717, 718t
 Etanol
 ação/efeitos, 547
 bebidas contendo, 602
 cinética de saturação, 128
 dependência, 593t, 597q, 602-607
 tratamento, 607
 disfunção erétil, 429
 distribuição, 111
 efeitos farmacológicos do, 602-605, 605q
 aterosclerose, 604
 efeitos comportamentais, 603
 em outros sistemas, 603-604
 função plaquetária, 604
 metabolismo lipídico, 604
 neurotoxicidade, 603
 no desenvolvimento fetal, 604-605
 no fígado, 604
 no SNC, 602-603
 estilo de vida, 710, 711t, 713q
 farmacocinética, 605-607
 fatores genéticos, 606
 metabolismo e toxicidade do metanol e etilenoglicol, 606-607
 metabolismo, 605-606, 606f, 607q
 indução das enzimas microssômicas, 118
 interações medicamentosas, 694
 metabolismo, 117
 secreção do hormônio antidiurético, 352
 síndrome de abstinência, 607
 teratogenicidade, 704t
 tolerância, 16, 607
 vasodilatação, 273
 Etaquina, 662
 Éter, 501q
 características, 498t
 indução e recuperação, 498
 Etidronato, 438
 Etileno imônio, 678
 Etilenoglicol
 metabolismo, 606-607
 toxicidade, 118-119, 606-607
 Etinilestradiol, 119, 425, 683
 Etinodiol, 421, 425-426
 Etnia e responsividade/eficácia de fármacos, 689
 Etodolaco, 319t
 Etomidato, 496, 496t, 497q
 Etoposídeo, 682, 683q
 Etorfina, 510, 513, 520
 Etoricoxibe, 319t, 326
 Etossuximida, 262
 ação/efeitos, 546
 interações medicamentosas, 634
 propriedades, 544t-545t
 usos clínicos, 543, 548, 550q
 Etretinato, 706
 Eucarióticos, 609
 Euforia, 514
 Excitação (estimulação), 53-59, 54f, 56f-57f
 Excitação, 462, 470
 Excitotoxicidade, 50-51, 477-478, 479f, 480q
 Excreção *ver* Eliminação
 Exemestano, 683
 Exenatida, 382-383
 Exendina-4, 382
 Exercício físico, 390-391
 Exocitose, 61-63, 62f
 Éxons, 132-133
 Expressão genética, 573
 controle, 721
 sistema de indução, 721
 Extratos de plantas, 1-2
 Extremidades frias, 189-190
 Ezetimiba, 291, 291q
- ## F
- Fadiga, antagonistas de receptores β -adrenérgicos, 189
 Fadiga tetânica, 166
 Fagocitose, 85
 Família CIP de proteínas (ciclo celular), 68
 Família da proteína Bcl-2, 72, 478
 Família FPR (receptor de formil peptídeo), 77-78
 Família Ink, 68
 Família KIP, 68
 Famotidina, 363
 Fanciclovir, 112-113, 645, 646q
 Fármaco, definição, 1
 Farmacocinética, 99-114, 123-131
 cinética de saturação, 128-129, 129f
 definição, 123-124
 eliminação de fármacos, 124
 limitações de, 129-130
 modelo de compartimento único, 125-126, 125f-126f
 modelo de dois compartimentos, 128, 128f
 modelos complexos, 127-129
 população, 129
 usos da, 130q

- ver também fármacos individuais; parâmetros individuais*
- Farmacocinética populacional, 129
- Farmacodinâmica, 123
- Farmacoeconomia, 4-5
- Pharmacoeconomia, 4
- Farmacogenética, 4, 132-138
- Farmacogenômica, 4, 132-138
- Farmacologia de segurança, 728
- Farmacologia do século XX, 21, 2-5
- Fármacos ácidos
- eliminação, 120
 - fraco, 101, 102f-103f
 - ionização, 120
 - ligação, 103
- Fármacos amebicidas, 664
- Fármacos analgésicos, 446t, 503-524
- bioensaios, 92, 92f
 - efeitos de opioides, 514
 - em anestesia geral, 494
 - fármacos anti-inflamatórios não esteroidais, 321-322
 - novas abordagens, 522-523
 - usos clínicos, 523q
- Fármacos antianginosos, 259-263
- Fármacos antiarrítmicos, 254-258
- classe I, 254-256
 - classe Ia, 255-256, 257q
 - classe Ib, 255, 257q
 - classe Ic, 255, 257q
 - usos clínicos, 257q
 - classe II *ver* Antagonistas de receptores β -adrenérgicos
 - classe III, 255-257
 - usos clínicos, 257q
 - classe IV *ver* Canal de cálcio
 - antagonistas/bloqueadores
 - classificação de Vaughan William, 254, 255t
 - interações medicamentosas, 693
 - mecanismos de ação, 255-256
 - usos clínicos, 521
- Fármacos antibacterianos, 622-637
- alvos, 610
 - mecanismo de ação, 624t
 - novas possibilidades, 636
 - que afetam a síntese proteica bacteriana, 628-631, 631q
 - que afetam a topoisomerase, 631-632, 632q
 - que interferem com a síntese ou ação de folatos, 622-625
 - resistência, 618q
 - determinantes genéticos, 617-618
 - estado atual, 619-620
 - mecanismos bioquímicos, 618-619, 619q
 - ver também classes específicas; fármacos/ drogas específicos*
- Fármacos anticâncer, 673-688, 677t
- cronograma de tratamento, 686
 - desenvolvimentos futuros, 687
 - ênese, 686
 - interações medicamentosas, 693
 - mielossupressão, 686-687
 - princípios gerais, 676-677, 676q
 - resistência, 686
- Fármacos anticitocinas, 330-331
- Fármacos antidepressivos, 446t, 564-583
- características, 568t-570t
 - efeitos, 18, 445
 - eficácia clínica de, 580
 - futuro, 579
 - mecanismo de ação
 - expressão gênica, 573
 - liberação do controle noradrenérgico da 5-HT, 572-573, 572f-573f
 - mudanças adaptativas crônicas, 571-572
 - neurogênese, 573
 - teste, 571
 - tipos de, 567, 567q, 568t-570t
 - tríclico *ver* Antidepressivos tricíclicos
 - usos clínicos, 447, 581
 - ansiedade, 532, 538q
 - fibromialgia, 522
 - ver também medicamentos específicos; tipos específicos*
- Fármacos antieméticos, 366-367, 368q
- antagonistas de receptores, 366-367
- Fármacos antiepiléticos, 446t, 540-552
- benzodiazepínicos, 535
 - desenvolvimento de novos fármacos, 550
 - e gravidez, 551, 706
 - e HLAB*1502, 135
 - efeitos adversos, 706
 - espasmos musculares e relaxamento muscular, 551
 - interações medicamentosas, 693-694
 - mecanismo de ação, 543-546, 546q
 - inibição da função dos canais de sódio, 545-546
 - inibição de canais de cálcio, 546
 - potencializador da ação do GABA, 545
 - propriedades, 544t-545t
 - usos clínicos, 550, 551q
 - distúrbio bipolar, 582, 582q
 - dor neuropática, 521, 522q
 - fibromialgia, 522
 - ver também fármacos individuais*
- Fármacos antiesquizofrênicos *ver* Fármacos antipsicóticos
- Fármacos antifúngicos, 649-654
- antibióticos, 650-652
 - desenvolvimentos futuros, 653
 - loais de ação, 651f
 - sintético, 652
- Fármacos anti-helmínticos, 668-672
- ação/efeitos, 616, 617q
 - resistência, 671
- Fármacos anti-hipertensivos, 132, 277-278, 279t
- Fármacos anti-inflamatórios, 318-335
- prevenção da doença aterosclerótica, 288
 - tratamento de asma, 340, 342-343, 344q
- Fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), 318-319
- ação/efeitos
 - analgesia, 321-322
 - anti-inflamatório, 321
 - antipirético, 321
 - farmacológicos, 321
 - no trato gastrointestinal, 362
 - sobre o hormônio antidiurético, 399-400
 - terapêuticos, 321-323
- asma, 339
- com opioides, 521
 - comumente usados, 323-326
 - desenvolvimentos futuros, 334
 - e doença de Alzheimer, 484
 - e função renal, 353
 - e warfarina, 301
 - efeitos adversos, 322-323, 323q, 698-699
 - cardiovascular, 323
 - gastrointestinal, 322, 322f
 - pele, 322
 - reações alérgicas, 708
 - rins, 322-323, 701-702, 702t
 - interações medicamentosas, 693
 - mecanismo de ação, 319-321, 320f
 - usos clínicos, 324q
- Fármacos antimaláricos, 655-663, 658t
- alvos, 659t
 - como fármacos antirreumáticos modificadores da doença, 328
 - crise aguda, 658-659
 - cura radical, 659
 - e ciclo de vida do parasita, 658q
 - estrutura, 660f
 - novo potencial, 663
 - partição em função de pH, 101
 - prevenção na transmissão, 659
 - que afetam metabolismo do folato, 661-662
 - quimioprofilaxia, 659
- Fármacos antiplaquetários, 302-305, 305q
- angina instável, 253
 - interações medicamentosas, 695
 - usos clínicos, 305q
 - doença vascular periférica, 281
- Fármacos antiprotozoários, 655-667
- Fármacos antipsicóticos, 446t, 553-563
- características, 556t-557t
 - classificação, 555, 558q
 - desenvolvimentos futuros, 563
 - efeitos adversos, 560-561, 561q, 698
 - distúrbios motores extrapiramidais, 560, 561q
 - efeitos endócrinos, 560
 - efeitos comportamentais, 559-560
 - efeitos, 445, 559-560
 - eficácia clínica, 562-563
 - esterificação, 109
 - farmacocinética, 562
 - mecanismo de ação, 559q
 - propriedades farmacológicas, 558-559
 - receptores de dopamina, 558-559
 - receptores de hidroxitriptamina, 559
 - receptores muscarínicos da acetilcolina, 559
 - reações idiossincráticas, 692
 - usos clínicos, 447, 562-563, 562q
 - ansiedade, 532
 - antiênese, 367
 - distúrbio bipolar, 582, 582q
- Fármacos antirreumáticos modificadores de doença (DMARDs), 326-328, 326f
- Fármacos antirreumáticos, 326-330, 326f
- modificadores de doença, 326-328, 326f
- Fármacos antitrombóticos
- implantáveis, 113
 - interações medicamentosas, 693
- Fármacos antitussígenos, 345
- Fármacos antivirais, 638-648
- antagonistas do receptor de quimiocina, 644t
 - biofarmacêuticos, 644t
- Fármacos básicos
- eliminação, 120
 - fracos, 101, 102f-103f
 - ionização, 120
 - ligação, 103
- Fármacos bloqueadores neuromusculares, 163-167, 165t, 167q
- ver também* Agentes bloqueadores despolarizantes; Agentes bloqueadores não despolarizantes
- Fármacos citotóxicos
- antibióticos, 677, 677t, 681-682, 682q
 - como fármacos anticâncer, 677
 - teratogenicidade, 704t, 706
- Fármacos de "estilo de vida", 713q
- classificação, 710
 - comumente usados, 711t
 - definição, 710
- Fármacos, desenvolvimento de, *ver* Desenvolvimento de fármacos
- Fármacos estabilizadores do humor, 581, 582q
- Fármacos estimulantes, uso no esporte, 713
- Fármacos hemostáticos, 307
- Fármacos hipnóticos, 532-533, 533q
- dependência, 593t
 - usos clínicos, 539q
 - ver também* Ansiolíticos

- Fármacos hipolipidêmicos, 288-292
- Fármacos imunossuppressores, 328-330, 329q
- citotóxicos, 84
 - etanol, 604
 - interações medicamentosas, 693
 - usos clínicos, 329q
- Fármacos lipofílicos, 115
- Fármacos natriuréticos *ver* Diuréticos
- Fármacos neurolépticos *ver* Fármacos antipsicóticos
- Fármacos nootrópicos *ver* Potencializadores de memória
- Fármacos opioides, 510-520
- ações celulares, 513-514
 - ações farmacológicas, 514-516
 - aspectos químicos, 510
 - com fármacos anti-inflamatórios não esteroidais, 521
 - dependência, 516, 593t, 597q
 - efeitos adversos, 517
 - efeitos, 18
 - estrutura, 511f
 - farmacocinética, 516-517
 - mecanismo de ação, 513-514
 - terminologia, 510q
 - tolerância, 516
 - usos clínicos, 345
 - ver também* Opioides
- Fármacos psicodélicos *ver* Fármacos psicotomiméticos
- Fármacos psicotomiméticos, 446t, 585t, 589-590, 591q, 593t
- Fármacos psicotrópicos
- classificação dos, 446-447
 - efeitos, 445
- Fármacos tripanossomicidas, 664-665
- Fármacos vasoativos, 271-276, 271t
- usos clínicos, 277-282, 283q
 - ver também* Fármacos vasoconstritores; Fármacos vasodilatadores
- Fármacos vasoconstritores, 271, 271t, 272q
- Fármacos vasodilatadores, 271-276, 271t, 273q
- ação direta, 272-273, 276q
 - ação indireta, 273-276, 276q
 - com mecanismo de ação desconhecido, 273, 276q
 - usos clínicos
 - doença de Raynaud, 281-282
 - hipertensão pulmonar, 282
- Fasciolas, 668
- sanguíneas, 670t
- Fase G₀ do ciclo celular, 66-68, 67f, 69f
- Fase G₁ do ciclo celular, 66, 67f, 68
- Fase G₂ do ciclo celular, 67f, 68
- Fase M do ciclo celular, 66, 67f, 68
- Fase S do ciclo celular, 66, 67f, 68
- Fator ativador de plaquetas (PAF), 212, 217, 217q
- ações, 217
 - papel na inflamação, 217
- Fator ativador de plasminogênio tecidual (tPA), 296-297, 306
- Fator de crescimento de fibroblastos (FGF), 69
- Fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), 69
- Fator de crescimento do nervo (NGF), 37, 478
- facilitação central, 505
 - usos clínicos, 522-523
- Fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), 69-70, 99, 267
- Fator de crescimento epidérmico (EGF), 37, 69
- Fator de crescimento insulina-símile (IGF)-1, 396
- Fator de crescimento transformador (TGF), 37
- Fator de crescimento transformador (TGF)- α , 209t
- Fator de crescimento transformador (TGF)- β , 69
- Fator de crescimento vascular derivado de glândula endócrina (EG-VEGF), 99
- Fator de Hageman, 218, 294
- Fator de inibição da liberação do hormônio do crescimento, 395t
- Fator de iniciação apoptótico (AIF), 71
- Fator de liberação do hormônio do crescimento (GHRF), 395, 395t, 399q
- Fator de necrose tumoral (TNF), 71f, 72, 432-433
- Fator de necrose tumoral (TNF)- α , 208
- ação/efeitos, 209t
 - e obesidade, 390
 - estresse oxidativo, 480
 - resposta imune inata, 78
- Fator de necrose tumoral (TNF)- β , 209t
- Fator de relaxamento derivado do endotélio, 237, 238f, 266-267
- Fator estimulante de colônias de granulócitos, 315
- Fator estimulante de colônias de granulócitos/macrófagos (GM-CSF), 653
- Fator inibidor da liberação de hormônio melanócito-estimulante (MSH), 395t
- Fator inibidor da liberação de prolactina, 395t
- Fator intrínseco, 313, 360
- Fator liberador de corticotrofina (CRF), 395t, 396, 399q, 403-404
- Fator liberador de gonadotrofinas, 399q
- Fator liberador de prolactina (PRF), 395t
- Fator liberador de tireotrofina, 399q
- Fator liberador do hormônio melanócito-estimulante (MSH), 395t
- Fator neurotrófico, 444q
- Fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), 455, 478, 543
- e depressão, 565
 - facilitação central, 505
- Fator nuclear kappa B (NF κ B), 39
- Fator XII, 79-80
- Fatores da coagulação, 235t, 294
- fator II, 297, 298f
 - fator IIa *ver* Trombina
 - fator IX, 294, 297
 - fator IXa, 294
 - fator V Leiden, 296-297
 - fator Va, 294
 - fator VII, 294, 297
 - fator VIIa, 294
 - fator X, 294, 297
 - fator Xa, 294
 - fator XIa, 294
 - fator XII, 294
 - fator XIIa, 294
 - fator XIII, 295-296
- Fatores de crescimento, 229
- ação de, 69
 - ciclo celular, 66, 69f
 - e desenvolvimento de câncer, 674, 674f
 - em hipertensão, 277
 - interações com células e matriz extracelular, 69-70
 - na asma, 339
- Fatores de crescimento hematopoiéticos, 309, 314-315, 315f
- Fatores de hiperpolarização derivado do endotélio (EDHFs), 267
- Fatores de transcrição ativados por ligante, 40
- ver também* Receptores nucleares
- Fatores estimulantes de colônias (CSFs), 37, 309, 314-315
- administração, 315
 - efeitos adversos, 315
 - usos clínicos, 316q
- Fatores físico-químicos que afetam a absorção de fármacos, 108
- Fatores semelhantes ao digital, 258
- Febre de Lassa, 646
- Feixe de His, 246
- Felbamato, 549
- propriedades, 544t-545t
 - usos clínicos, 543
- Felipressina, 400, 400q, 529
- Fembufeno, 319t
- Fenacetina, 323, 702
- Fenciclidina, 496, 589-590, 591q
- ação/efeitos, 554-555, 560
 - bloqueador do receptor NDMA, 450, 453-454
 - efeitos farmacológicos, 590
- Fenelzina, 567, 568t-570t, 577, 579q
- Fenfluramina
- efeitos adversos, 699
 - uso no esporte, 713
 - usos clínicos, 391
- Fenilalquilaminas, 262
- Fenilbutazona
- efeitos adversos, 708
 - interações medicamentosas, 694
- Fenilefrina, 12-13, 12f
- ação/efeitos, 182t-184t
 - usos clínicos, 429
- Feniletanolamina N-metil transferase (PNMT), 177, 462
- Fenilpiperidinas, 510
- Fenindiona, 300
- Fenitofina, 256
- ação/efeitos, 546
 - cinética de saturação, 128
 - distribuição, 111
 - efeitos adversos, 547
 - fígado, 700-701
 - no feto, 704t, 705-706
 - reações alérgicas, 708q - farmacocinética, 547
 - hipersensibilidade, 135
 - interações medicamentosas, 342, 426, 634, 694
 - na gravidez, 551
 - propriedades, 544t-545t
 - usos clínicos, 543, 547, 550q
- Fenobarbital, 703
- ação/efeitos, 547
 - antagonismo farmacocinético, 15
 - efeitos adversos, 548
 - farmacocinética, 548
 - interações medicamentosas, 695
 - propriedades, 544t-545t
 - receptores nucleares, 42
 - usos clínicos, 543, 548
- Fenobarbitona, 605
- Fenofibrato, 290
- Fenoldopam, 277-278
- Fenoprofeno, 319t
- efeitos adversos, 702
- Fenoxibenzamina, 182t-184t, 186-187, 192
- Fenoximetilpenicilina, 627, 627q
- Fentanila, 109, 497, 510, 518t-519t, 519
- Fenticonazol, 652
- Fentolamina
- ação/efeitos, 182t-184t, 186-187
 - usos clínicos, 429
- Feocromocitoma, 186-187
- Feridas do frio (vesículas herpéticas), 639
- Ferritina, 310-311

- Ferro, 312q
 absorção intestinal, 106
 administração, 311
 deficiência, 309
 distribuição, 310, 310f, 310t
 efeitos adversos, 311
 equilíbrio, 310-311
 renovação (*turnover*), 310-311, 310f
 sobrecarga, 311
 toxicidade, 311
- Ferro (ferroso)
 succinato, 311
 sulfato, 311
- Fexofenadina, 333t
- Fibras de Purkinje, 246
- Fibratos, 290
 efeitos adversos, 290
 receptores nucleares, 42
 usos clínicos, 290q
- Fibrilação atrial, 247-248
- Fibrilação ventricular, 247-248
- Fibrina, 79-80, 294
- Fibrinogênio, 294
- Fibrinólise, 305-307, 306f
 fármacos antifibrinolíticos, 307
 fármacos fibrinolíticos, 306-307, 307q
 contraindicações, 307
 efeitos adversos, 307
 selecionando, 307
 usos clínicos, 307, 307q
 infarto do miocárdio, 253-254
- Fibromialgia, 522
- Fibrose cística, 715, 722
- Fígado
 circulação entero-hepática, 119
 efeitos adversos de anticoagulantes, 302
 efeitos do etanol, 604
 lesão alérgica, 708
 toxicidade de fármacos, 136
 toxicidade *ver* Hepatotoxicidade
- Filária, 668-669
- Filárias, 668-670
- Filgrastim, 314-315
- Filtração glomerular, 120, 347-349
 efeito da idade sobre, 690
 taxa de, 701-702
- Finasterida
 atividade antiandrogênica, 424
 usos clínicos, 358
- Fisostigmina, 139, 161, 169, 170t, 171q
- Pitomenadiona, 297
- FKBP (proteína ligante de FK), 329
- Flagelados, 655, 656t
- FLAP (proteína ativadora da 5-lipo-oxigenase), 215
- Flavina adenina dinucleotídeo (FAD), 237
- Flavina mononucleotídeo (FMN), 237
- Flavopiridol, 75
- Flecainida, 255-256, 255t
- Fleming, Alexander, 622
- Flucitosina, 611, 650, 653
- Flucloxacilina, 627, 627q
- Fluconazol, 652
 efeitos adversos, 652
 interações medicamentosas, 342
- Fludarabina, 681, 681q
- Fludrocortisona, 401t, 407
- Fluido transcelular, 110
- Flumazenil, 497, 533, 535-537, 538q, 602
- Flunitrazepam, 535
- Fluoreto (íons), 32
- Fluorodesoxiuridina monofosfato (FDUMP), 681
- Fluorquinolonas
 ação/efeitos, 613-615
ver também Quinolonas
- Fluoruracila, 21, 616q, 681, 681q
 absorção intestinal, 106
 ação/efeitos, 611, 680f
- Fluoruracila (5-FU) 5-, 136
- Fluoxetina, 466-468, 469q, 567, 573
 características, 568t-570t
 efeitos adversos, 574
 usos clínicos, 581-582
- Flupentixol
 características, 556t-557t
 decanoato, 562q
 usos clínicos, 562q
- Flurazepam, 533t
- Flurbiprofeno, 319t
- Flutamida, 424, 683
- Fluticasona, 343
- Fluvoxamina, 567, 568t-570t, 573
- Fluxo sanguíneo coronário, 250-251, 251q
 controle neural e humoral, 251
 controle vascular, 251
 fatores físicos, 250, 251f
- Fobias, 531
- Fogo de Santo Antônio (ergotismo), 198-199
- Folato/ácido fólico, 311-314
 ação/efeitos, 610-611
 agentes antimicrobianos que interferem com, 622-625, 626q
 antagonistas, 680-681, 681q
 teratogenicidade, 706
 deficiência, 309
 durante a gravidez, 705
 efeitos adversos, 312
 estrutura, 680f
 farmacocinética, 312
 fármacos antimaláricos que afetam metabolismo do, 661-662
 mecanismo de ação, 312
 síntese, agentes antimicrobianos que interferem com, 622-625, 626q
 usos clínicos, 312q
- Folcodina
 ações/efeitos, 515
 usos clínicos, 345
- Folículo de Graaf, 417, 418f
- Folitropina, 425
- Fomepizol, 606
- Formaldeído, 600, 606
- Formoterol
 asma, 340-341, 341q
 doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), 345
- Formulação, 106-108
- Forscolina, 32
- Fosamprenavir, 643
- Fosaprepitanto, 367
- Foscarnete, 613, 616q, 645
- Fosfatases, 39
- Fosfatidilinositol (4,5) bisfosfonato (PIP₂), 32-33, 34f
- Fosfatidilinositol-3-quinase (IP₃ quinase), 39-40
- Fosfato (inorgânico ósseo), 434
 excesso de, *ver* Hiperfosfatemia
 preparações, 358
- Fosfodiesterase, inibidores da, 588
 efeitos adversos, 430
 efeitos na contração miocárdica, 259
 farmacocinética, 430
 interações medicamentosas, 430
 mecanismo de ação, 429
 usos clínicos
 asma, 341
 disfunção erétil, 429-430, 430f
 doença pulmonar obstrutiva crônica, 345
 insuficiência cardíaca, 280
 vasodilatação, 272-273
- Fosfodiesterase V, inibidores, 243
- Fosfodiesterases (PDEs), 32
- Fosfoinositídeos (PIs), 32-33, 35f
- Fosfolipase A₂, 212-213
- Fosfolipase C, 32-34, 212
- Fosfolipase C β , 32-33
- Fosfolipase D, 212
- Fosfolipases, 374
- Fosfolipídeos
 clivagem, 472
 estrutura, 213f
 mediadores derivados de, 212f, 213q
- Fosforamidona, 267-268
- Fosforilação, 35, 39-40, 228
- Fosfotiorato, análogos do, 723
- Fração, 125
- Frameshift mutation* (mutação da fase de leitura), 613
- Provatriptana, 202t
- Fulvestranto, 683
- Fumaça de cigarro, 117
ver também Nicotina; Tabagismo; Tabaco
- Fumarato, 311
- Funcionalização, 115
- Fungicidina, 651
- Fungos dimórficos, 649, 650t
- Fungos filamentosos, 649, 650t
- Fungos semelhantes a leveduras, 649, 650t
- Fura-2, 49
- Furoato de diloxanida, 664
- Furosemida, 353-354, 354f
 eliminação, 352-353
 influência da doença na, 691
 uso no esporte, 712t

G

- GABA (ácido gama-aminobutírico), 456-458, 459q
 armazenamento, 456
 efeito dos fármacos antiepiléticos, 545
 função, 456
 no cérebro, 448
 receptores *ver* Receptores de GABA
 síntese, 456
 transmissão NANC, 145, 148t
 transportador, 147-148
 via nociceptiva, 510
- Gabapentina
 ação/efeitos, 545-546
 canais de cálcio e, 50
 propriedades, 544t-545t
 usos clínicos
 ansiedade, 532
 distúrbio bipolar, 582
 dor neuropática, 521, 522q
 epilepsia, 543, 549
- Gabazina, 458
- Gaboxadol, 456-458
- Gado, transgênico, 717
- Galamina, 154, 164
- Galanina, 397, 509
- Galantamina, 145, 483, 484q, 484t
- Gamainterferona, 210, 646
 ação/efeitos, 209t
 usos clínicos, 210
- Gametócitos, 657-658
- Gametogênese, 678
- Ganaloxxona, 550
- Ganciclovir, 645
- Gânglio(s)
 bloqueio farmacológico, 163
 efeitos de, 163
 usos clínicos, 163, 277
 estimulantes, 161-162
 medicamentos que afetam, 161-163

Gânglio autônomo, 140
 Gânglio pélvico, 141
 Gânglio pré-vertebral, 140-141
 Gastrina, 360-362
 GDP e proteínas G, 30
 Gefitinibe, 75, 689
 Gemeprosta, 216q, 422, 428
 Gencitabina, 681
 Gene(s)
 e obesidade, 390-391
 influência na farmacocinética, 132
 medicina personalizada, 132-133
 mutação, 133
 polimorfismos, 133
 transcrição, 42-43
 Gene CFTR, 64
 Gene *Db*, 385-386
 Gene *Fat*, 385-386
 Gene *Ob*, 385-386, 390
 Gene *Tub*, 385-386
 Genes "econômicos", 385
 Genes supressores de tumor, 673
 Genfibrozila, 290
 Genisteína, 420
 Genoma humano, 28
 Genótipo CYP2C9 + VKORC1, 137
 Gentamicina, 630
 distribuição, 111
 efeito da idade sobre, 690
 espectro antibacteriano, 630
 Gepirona, 538
 Gestodeno, 118, 421, 425-426
Giardia lamblia, 666
Giardia spp., 369
 Giardíase, 666
 Gigantismo, 397
 Glândula hipófise, 394-400
 adeno-hipófise, 394, 399q
 efeitos de glicocorticoides, 402q, 403-404
 hormônios, 396-399
 hormônios hipotalâmicos, 394-396, 395t
 neuro-hipófise, 399-400, 400q
 Glândula mamária, 399q
 Glândulas salivares, 141
 Glândulas sudoríparas, 141
 Glargina, 376, 379, 383
 Glaucoma
 fármacos que causam, 158-159
 fármacos usados para, 159t
 Glibenclamida, 380t, 381
 Glicerol, 368
 Glicina, 450, 453f, 458, 459q
 antagonistas, 454-455
 receptor, 457t, 458, 602
 transportadores, 147-148, 458
 Glicocerebrosidase, 235t
 Glicocorticoides *ver* Esteroides suprarrenais
 Glicofosfatidilinositol (GPI), 316
 Glicogênio sintase quinase 3 (GSK3), 581
 Glicólise, 374
 Glicopeptídeos, 624t, 633, 634q
 Glicoproteína IIB/IIIA, antagonistas do
 receptor, 305
 Glicoquinase, 374
 Glicose
 sanguínea *ver* Glicose sanguínea
 tolerância prejudicada, 355
 Glicose 6-fosfato desidrogenase
 deficiência de, 133, 662, 692
 Glicosídeos cardíacos, 258-259
 ação/efeitos, 258
 aspectos farmacocinéticos, 259
 efeitos adversos, 258
 efeitos de potássio extracelular, 259
 no mecanismo, 258-259
 usos clínicos, 280

Glicosilação, 228
 Glipizida, 380t
 Gliptinas, 382-383, 383q
 Glitazonas *ver* Tiazolidinodionas
 Globulina hiperimune, 645
 Globulina ligante de corticosteroide (CBG),
 406
 Globulina ligante de tireoxina (TBG),
 412-413
 Globulina β -, 103
 Glomérulo, 347
 Glucagon, 376-377
 ação/efeitos, 376-377
 efeito na contração miocárdica, 259
 em hipoglicemia, 372
 papel na regulação do peso corporal, 387t
 secreção, 372, 376
 síntese, 376
 usos clínicos, 377q
 Gluconato, 311
 Gluconato de cálcio, 358, 439-440
 Glut-2, 374
 Glut-4, 374
 Glutamato
 e anestésicos gerais, 494
 efeitos do etanol, 603
 esquizofrenia, 554-555
 excitotoxicidade, 477, 481
 metabolismo, 448
 no SNC, 448
 plasticidade sináptica, 451-453
 potenciação de longo prazo, 451-453
 transporte, 449f
 via nociceptiva, 509-510
 Glutamina, 448
 Glutathione, 117, 480, 700
 GMP cíclico (GMPc), 237, 240-241, 272-273
 GMPc *ver* GMP cíclico (GMPc)
 Golimumabe, 334
 Gonadorelina, 395, 395t, 424, 425q
 Gonadotrofina coriônica humana (HCG),
 417-418, 425
 farmacocinética, 425
 preparados de, 425
 usos clínicos, 425
 Gonadotrofinas, 425, 425q
 análogos, 425
 farmacocinética, 425
 preparados, 425
 usos clínicos, 425
 Gonadotrofos, 394
 Gordura (alimentar), 390
 Gordura do organismo
 branca, 388-389
 fracionamento de fármacos na, 105-106
 marrom, 388-389
 Gosserrelina, 424, 683
 Gota, 331-332, 331q, 357
 Graaf, folículo de, 417, 418f
 Gráfico de Scatchard, 17
 Gráfico de Schild, 18
 Granisetrona, 366-367, 686
 Gravidez
 e fármacos antiepiléticos, 551
 e responsividade/eficácia do fármaco, 691
 efeitos do tabagismo na, 600
 Gregory, James, 2
 Grelina, 387t, 388
 Griseofulvina, 651
 GTP e proteínas G, 30
 Guanetidina, 191
 ação/efeitos, 182t-184t
 usos clínicos, 415
 Guanfacina, 586
 Guanilil ciclase, 40, 240-241
 Guvacina, 456

H

HAART *ver* Terapia antirretroviral
 altamente ativa (HAART)
Haemophilus spp., 623t, 629
 Halofantrina, 661
 Haloperidol, 555
 características, 556t-557t
 distribuição, 111
 usos clínicos, 367, 562, 562q
 Halotano, 497, 500, 501q
 características, 498t
 efeitos adversos, 167, 700-701, 701q, 708,
 708q
 efeitos no sistema respiratório, 494
 farmacocinética, 500q
 indução e recuperação, 498-499
 metabolismo, 500
 Hanseníase, 635-636, 636q
 reações, 636
 Haptenos, 707
Helicobacter pylori, 362, 364-365
Helicobacter spp., 623t
 Hemácias (eritrócitos), 309
 Hematopoiese megaloblástica, 311-312
 Heme, 239-240
 Hemicolinio, 167, 167q
 Hemocromatose, 311
 Hemofilia, 297
 hemofilia B, 297
 Hemoglobina, 310, 316
 Hemoglobinopatias, 715
 Hemoglobinúria noturna paroxística (PNH),
 316, 316f
 Hemorragia
 efeitos adversos da heparina, 299
 efeitos adversos dos agentes fibrinolíticos,
 307
 efeitos adversos dos anticoagulantes, 302
 Hemossiderina, 310-311
 Hemostasia, 294-308
 Henderson-Hasselbalch, equação de,
 100-101
 Heparan sulfato, 296-297
 Heparina (e heparinas de baixo peso
 molecular)
 administração, 299
 angina instável, 253
 compartimento plasmático, 111
 doses repetidas, 126
 efeitos adversos, 299-300, 707-708
 eliminação, 120
 farmacocinética, 299
 mecanismo de ação, 299, 299f
 usos clínicos, 298-300
 Heparinas de baixo peso molecular *ver*
 Heparina (e heparinas de baixo peso
 molecular)
 Hepatotoxicidade, 700-701, 701q
 paracetamol, 325
 tiazolidinodionas, 382
 HER2, 137
Herbal ecstasy, 590
 Herceptina *ver* Trastuzumabe
 Heroína *ver* Diamorfina
 Herpes labial, 639
 Herpesvírus, 645q, 720
 Herpes-zóster, 639, 645q
 Hexametônio, 163
 Hialuronidase, 109
 Hibridoma, 717
 Hidralazina
 efeito da genética sobre, 692q
 efeitos adversos, 708-709, 708q
 metabolismo, 135
 usos clínicos, 280
 vasodilatação, 273

- Hidrato de cloral e warfarina, 301
interações medicamentosas, 694
usos clínicos, 532
- Hidrocarbonetos, 600
- Hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, 118
- Hidrocarbonetos halogenados, 492
- Hidrocortisona, 400-401, 401t
farmacocinética, 406
usos clínicos
doença pulmonar obstrutiva crônica, 345
emergências alérgicas, 344
estado de mal asmático, 343
- Hidromorфона, 518t-519t
- Hidroxi-2-(di-n-propilamino) tetralina (8-OH-DPAT) 8-, 468
- Hidroxibutirato (GHB) γ-, 458
- Hidroxycarbamida, 309, 684-685
administração, 317
efeitos adversos, 317
mecanismo de ação, 317
usos clínicos, 316-317
- Hidroxiclorequina, 328
- Hidroxibalamina *ver* Vitamina B₁₂
- Hidróxido de alumínio, 358, 364
- Hidróxido de magnésio, 364, 368
- Hidroxidopamina 6-, 190, 193q, 463, 584-585
- Hidroxiesteroide desidrogenase 11 β-, 400-401, 407
- Hidroxilação do anel, 576
- Hidroxiprogesterona, 421
- Hidroxisaclofeno 2-, 458
- Hidroxitriptamina (5-HT) 5-, 194-199
ações/efeitos, 196q, 509
alimentação e apetite, 468
aspectos funcionais, 467-468
biossíntese, 194, 195f
degradação, 194
distribuição, 194
e enxaqueca, 199-201
e hipertensão pulmonar, 203
e síndrome carcinoide, 202-203
efeitos alucinógenos, 468
efeitos farmacológicos, 194-195
fármacos clinicamente usados, 468
função nos sinais de saciedade, 388
humor, 468
liberação, controle de, 572-573, 572f-573f
metabolismo, 466-467
no SNC, 466-468, 469q
receptores, 198q, 467 (*ver também receptores específicos*)
ação de fármacos em, 196-199, 197t
classificação, 195-196
na esquizofrenia, 559
sono/vigília, 468
transmissão NANC, 145, 148t
transmissão sensorial, 468
transportador, 147-148
via inibitória descendente, 506
via nociceptiva, 510
vias (serotoninérgicas), 467, 467f
vômitos, 365
- Hidroxizina, 333t
- Hiosciamina, 590
- Hioscina, 159, 590
ação/efeitos, 470
efeitos, 161
usos clínicos
antiemese, 366
motilidade gastrointestinal, 369
- Hiperaldosteronismo, 401
- Hiperalgisia, 503-505
- Hipérbole retangular, 17, 17f
- Hipercalcemia, 355-356, 358
- Hipercolesterolemia, 243-244, 290-291
- Hipercolesterolemia familiar (FH), 286, 691-692
- Hiperfagia, 385
- Hiperfosfatemia, 358
- Hiperglicemia, 379
efeitos de glicocorticoides, 406
induzida por epinefrina, 184-186
- Hiperlipoproteinemia, 287t
- Hiperpirexia maligna, 133-134, 500
- Hiperpirexia, maligna *ver* Hiperpirexia maligna
- Hiperplasia, 73
- Hiperplasia prostática benigna, 181, 187, 358
- Hiperprolactinemia, 397-398
- Hiperreatividade brônquica, 337
- Hipersensibilidade, 707-709, 708q
efeitos adversos da heparina, 300
efeitos de anestésicos locais, 528
mecanismos imunológicos, 707
tipo I (anafilática/imediata), 87
tipo II (citotóxica dependente de anticorpo), 87
tipo III (mediada por complexos), 87
tipo IV (mediada por células), 87
tipos clínicos de, 707-709
- Hipersensibilidade/choque anafilático, 87, 699, 707-708, 708q
- Hipersensibilidade citotóxica dependente de anticorpos, 87
- Hipersensibilidade imediata, 87
- Hipersensibilidade mediada por células, 87
- Hipersensibilidade mediada por complexo, 87
- Hipertensão, 188, 277-278, 278f
diuréticos tiazídicos na, 355
efeitos de IMAOs, 578
na insuficiência renal, 357-358
pulmonar, 195, 203, 282, 282q, 282f
- Hipertensão essencial, 277-278
- Hipertensão pulmonar, 195, 203, 282, 282q, 282f
- Hipertermia maligna, 500, 692
induzida por suxametônio, 167
- Hipertireoidismo, 413
e responsividade/eficácia do fármaco, 692
tratamento, 414-415, 415q
- Hiperuricemia, 331q, 354
- Hipnozofitos, 657
- Hipoaldosteronismo, 300
- Hipocalemia (hipopotassemia), 354-355
- Hipocinesia, 485
- Hipoglicemia, 372
antagonistas de receptores β-adrenérgicos, 189
efeitos da insulina, 379
- Hipomagnesemia, 354
- Hiponatremia, 355
- Hipoparatiroidismo, 46, 439
- Hipotálamo, 399q
efeitos de glicocorticoides, 402q, 403-404
regulação do peso corporal, 385, 388
- Hipotálamo ventromedial, 388
- Hipotensão
efeitos de opioides, 515
na doença de Parkinson, 488
ortostática, 561
pós-exercício, 163
postural, 163
- Hipotensão pós-exercício, 163
- Hipotensão postural, 163
- Hipotermia, 691
- Hipótese da higiene, 671
- Hipótese de nulidade, 96
- Hipótese do receptor de reserva, 8-9, 11, 15
- Hipotireoidismo, 413-414
congenito, 413-414
e responsividade/eficácia do fármaco, 691
tratamento, 415, 415q
- Hirudinas, 300
- Histamina, 210-211, 211q, 360
ação/efeitos, 8, 211
armazenamento, 211
inibição por catecolaminas, 186
liberação, 211
efeitos de opioides, 515
na asma, 338
no SNC, 471, 473q
receptores, 211 (*ver também receptores de histamina específicos*)
resposta imune inata, 80-81
resposta tríplice, 211
secreção de ácido gástrico, 361
síntese, 211
vômitos, 365
- Histaminase, 211
- Histaminócitos, 211
- Histidina descarboxilase, 211
- Histona desacetilase (HDAC), 341, 343-345, 408
- Histoplasma capsulatum*, 650t
- HIV/AIDS, 640-641, 642f-643f
geneterapia para, 723
HIV-1, 640
HIV-2, 640
terapia combinada, 646-647, 647q
tratamento, 647q (*ver também* Fármacos antivirais)
vetores genéticos, 720
- HLA*1502, 135
- HLA*5701, 135
- HLA-DQB1*0201, 135
- HMG-CoA redutase, inibidores da, *ver* Estatinas
- Homeopatia, 2
- Homocisteato no SNC, 448
- Homocisteína-metionina metiltransferase, 313
- Hormônio(s)
adeno-hipófise, 396-399
antagonistas, 683
efeitos adversos, 707-708
envolvido no metabolismo ósseo e remodelamento, 435-437
fármacos anticâncer, 677, 677t, 682-683, 684q
hipotalâmico, 394-396, 395t
papel na regulação do peso corporal, 385-388, 386f-387f
peptídeo, 228-229
trato gastrointestinal, 360
ver também hormônios específicos
- Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), 235t, 396, 398, 399q, 402, 565
ações, 398
antagonistas, 280
efeito dos glicocorticoides, 403-404
papel na inflamação, 86
receptores, 46
secreção, 398, 398f
- Hormônio antidiurético (ADH), 231, 235t, 350, 396, 399-400
ações, 399-400
e diabetes insipidus nefrogênico, 351-352
efeitos adversos, 400
farmacocinética, 400
inibição, 352
papel fisiológico, 399
receptores, 46, 399
regulação da secreção, 399
usos clínicos, 281, 400q
vasoconstrição, 271, 272q
vias de administração, 109
- Hormônio da paratireoide
metabolismo ósseo e remodelamento, 435, 437q
usos clínicos, 439

- Hormônio do crescimento, 235t, 396-397, 715-716
ações, 396-397
distúrbios de produção de, 397
e hormônios da tireoide, 412
efeito da dopamina no, 465-466
em hipoglicemia, 372
regulação da secreção, 396
uso no esporte, 712t, 713
usos clínicos, 397
- Hormônio estimulante de células intersticiais (ICSH), 418-419
- Hormônio folículo-estimulante (FSH), 395, 425
ciclo menstrual, 417
farmacocinética, 425
preparativos, 425
sistema reprodutor masculino, 418-419
usos clínicos, 425
- Hormônio liberador de corticotrofina (CRH), 565
- Hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), 395, 395t, 425q
agonistas e antagonistas, 424-425
efeitos adversos, 424
farmacocinética, 424
usos clínicos, 424
análogos, 235t, 683, 684q
ciclo menstrual, 417
sistema reprodutor masculino, 418-419
translocação de receptores, 16
transmissão NANC, 148t
vias de administração, 109
- Hormônio liberador de tireotrofina (TRH), 395-396, 395t, 410-412
- Hormônio luteinizante (LH), 395, 395t, 425
ciclo menstrual, 417
farmacocinética, 425
preparações, 425
sistema reprodutor masculino, 418-419
usos clínicos, 425
- Hormônio melanócito-estimulante (MSH), 394, 398-399
- Hormônio melanócito-estimulante α (MSH- α), 388
- Hormônio tireoestimulante (TSH), 399q
produção, 412
regulação da função da tireoide, 410-412
Hormônios da tireoide
ações, 412
armazenamento, 410
mecanismo de ação, 412
metabolismo, 412-413
secreção, 399q, 410, 411f
síntese, 410, 411f
transporte, 412-413
ver também Tiroxina (T_4); Tri-iodotironina (T_3)
- Hormônios das ilhotas pancreáticas, 372-377
- Hormônios hipotalâmicos, 394-396, 395t
- Hormônios peptídicos, 386
- Hormônios sexuais, 399q, 417
efeitos comportamentais dos, 419-420
- Humor
efeitos da 5-hidroxitriptamina, 468
efeitos da norepinefrina, 462
- Humor aquoso, 158-159
- Huntingtina, 489
- Hymenolepis nana*, 668
- Icatibanto, 219
ações/efeitos, 508
usos clínicos, 344
- Ice ver* Metanfetamina
- Icterícia, 561
- Idade e responsividade/eficácia de fármacos e drogas, 690-691
eliminação renal, 690
metabolismo dos fármacos, 690-691
sensibilidade a medicamentos, 691
- Idarrubicina, 681
- Idazoxano, 187, 462
- Idoxuridina, 645
- Ifemprodil, 450
- Ifosfamida, 678
- Ilhotas de Langerhans, 372
- Imatinibe, 40, 75, 685q, 730
e BCR-ABL1, 137
usos clínicos, 684
- Imidazol N-metiltransferase, 211
- Imidazolininas, 430
- Imidazoquinolonas, 78
- Imipenem, 628, 629q
- Imipramina, 191, 567, 574, 576q
ação/efeitos, 182t-184t, 192
características, 568t-570t
farmacocinética, 575f
- Imunodeficiência combinada grave (SCID), 721-722
- Imunoglobulinas, 84, 645, 646q, 683-684
- Imunomoduladores, 644t, 646, 646q
- Imunossupressão e etanol, 604
- Inalação, administração por, 109
- Inconsciência, 494
- Incontinência, 358
- Incretina-miméticos, 382
- Incretinas, 372-373, 377
- Indapamida, 355
- Índice de massa corpórea (IMC), 385
- Índice terapêutico, 97
- Indinavir, 643, 646q
- Indometacina, 319t
absorção, 107-108
e doença de Alzheimer, 484
interações medicamentosas, 693
- Indução, enzima, 118
- Infarto do miocárdio, 252-254, 698-699
- Infecção
geneterapia para, 723
resposta a, 406
- Infecções fúngicas/fungos, 649, 650t
tratamento *ver* Fármacos antifúngicos
- Infecções helmínticas, 668-669
ver também tipos específicos
- Infecções oportunistas, 649
- Infestação por *Strongyloides*, 670
- Inflamação
adenosina trifosfato na, 207
adversos, 87
citocinas na, 208
efeitos de glicocorticoides, 402q, 404-405, 407-408
fator ativador de plaquetas (PAF) na, 217
neurogênico, 219, 337, 504-505
óxido nítrico na, 219
papel da bradicinina na, 219
papel do sistema nervosa na, 86-87
papel dos leucotrienos na, 216-217
prostanoides na, 214-215
respostas sistêmicas, 86-88
resultados, 87-88
- Inflamação neurogênica, 219, 337, 504-505
- Infliximabe, 330, 331t, 718t, 730
antagonismo químico, 15
usos clínicos, 370
- Ingestão alimentar
controle da, 388
- e obesidade, 390
efeitos da 5-hidroxitriptamina, 468
- Inibição da via apoptótica, 640
- Inibidor-1 do ativador de plasminogênio, 270, 296-297
- Inibidores da captura ("recaptação") de 5-hidroxitriptamina (5-HT), 532
- Inibidores da captura ("recaptação") de monoaminas, 567, 568t-570t, 573-577
ver também tipos específicos
- Inibidores da aldose redutase, 378
- Inibidores da anidrase carbônica, 356-357
- Inibidores da bomba de prótons
efeitos adversos, 363-364
farmacocinética, 363-364
interações medicamentosas, 695
usos clínicos, 363-364
- Inibidores da captura ("recaptação") da norepinefrina, 567, 576-577, 577q
características, 568t-570t
usos clínicos, 532
- Inibidores da ciclo-oxigenase (COX), 318-326, 320q
ações/efeitos, 428
comparação de, 319t
efeitos adversos, 323q, 698-699
usos clínicos, 687
ver também Coxibes; Fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs)
- Inibidores da DNA polimerase, 644t, 646q
imunomoduladores, 644t, 646q
inibidores da integrase, 644t
inibidores da neuraminidase, 644t
inibidores de desmontagem viral, 644t, 646q
inibidores de fusão do HIV com células hospedeiras, 644t, 646q
inibidores de protease, 643-644, 644t, 646q
inibidores de transcriptase reversa não nucleosídicos, 643, 644t, 646q
inibidores de transcriptase reversa nucleosídicos, 641-646, 644t, 646q
interações medicamentosas, 693
perspectivas para novos, 647
- Inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA)
causando angioedema, 344
efeitos adversos, 275
no feto, 704t
rins, 702
efeitos farmacológicos, 275
infarto do miocárdio, 254
prevenção da doença ateromatosa, 288
usos clínicos, 275q
hipertensão, 277, 279t
insuficiência cardíaca, 280
insuficiência renal, 357-358
vasodilatação, 274-275, 274t, 276f
- Inibidores da monoamino-oxidase (IMAOs), 567, 577-579, 577t, 579q
aspectos químicos, 578
características, 568t-570t
e anfetaminas, 584-585
efeitos adversos, 578
efeitos farmacológicos, 578
farmacocinética, 130
interações com alimentos, 578-579
interações medicamentosas, 578-579, 693
toxicidade, 578
usos clínicos
ansiedade, 532
cessação do tabagismo, 602
- Inibidores da α -glicosidase, 382-383
- Inibidores da neuraminidase, 644t, 645, 646q
- Inibidores da oxidação de ácidos graxos, 383

Inibidores da protease, 288, 643-644, 644t, 646q-647q
 Inibidores da Rho quinase, 34
 Inibidores da síntese dos hormônios da suprarrenal, 683, 684q
 Inibidores das quinases, 68
 Inibidores de metaloproteinases, 687
 Inibidores de proteínas quinases, 383, 677, 677t, 684, 685q, 685f
 Inibidores de renina, 274, 274t
 Inibidores de trombina diretos, 300
 Inibidores não nucleosídicos da transcriptase reversa, 643, 644t, 646q-647q
 Inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa, 641-646, 644t, 647q
 Inibidores seletivos da captura ("recaptação") de serotonina (SSRIs), 194, 466-467, 469q, 567, 573-574, 574q
 características, 568t-570t
 efeitos adversos, 574
 farmacocinética, 574
 usos clínicos
 ansiedade, 532
 cessação do tabagismo, 602
 Inibidores teciduais de metaloproteinases (TIMPS), 70
 Injeção de medicamentos, 109-110
 Injeção intramuscular de medicamentos, 109
 Injeção intratecal, 109-110
 Injeção intravenosa de fármacos, 109
 Injeção intravítrea, 110
 Injeção subcutânea de fármacos, 109
 Inosina monofosfato desidrogenase, 330
 Inosina pranobex, 646, 646q
 Inositol (1,4,5) trisfosfato (IP₃), 32-33, 43-44, 52
 Inositol fosfato, sistema do, 32-34
 Inositol monofosfatase, 581
 Inseticidas, 530
 Insuficiência cardíaca, antagonistas de receptores β -adrenérgicos, 189
 Insulina, 235t, 372-376, 383, 715-716
 ações/efeitos, 372, 374-376, 374f
 de ação longa, 376
 células secretoras, 74
 efeitos adversos, 379
 farmacocinética, 379
 mecanismo de ação, 376
 papel na regulação do peso corporal, 387t
 preparativos, 379
 secreção, 372-374, 373f
 fármacos que estimulam, 381-382
 síntese, 372-374
 tratamento do *diabetes mellitus*, 378-379
 uso no esporte, 712t
 usos clínicos, 379q
 vias de sinalização, 375f, 376
 Insulina glargina, 376, 379, 383
 Insulina isófan, 379
 Insulina lispro, 379, 383
 Insulina-símile, fator de crescimento (IGF)-1, 396
 Integrase, inibidores da, 644t
 Integrinas, 69, 78
 Integrins, 617-618
 Interações heterotópicas, 144
 Interações homotópicas, 144
 Interações medicamentosas, 692-696, 696q
 farmacocinéticas, 693-696
 farmacodinâmicas, 693
 receptores, 8-10, 17-19
 ver também medicamentos específicos
 Interferona- α , 210, 646
 Interferona- α -2a, 646
 Interferona- α -2q, 646
 Interferonas, 37, 82, 210, 235t, 646
 ação/efeitos, 209t
 usos clínicos, 210, 210q

Interferona- β , 210, 646
 Interferona- γ , 210, 646
 ação/efeitos, 209t
 usos clínicos, 210
 Interleucina (IL)-1, 78, 208
 Interleucina (IL)-2, 84
 Interleucina (IL)-3, 343
 Interleucinas, 208
 ação/efeitos, 209t
 anti-inflamatórias, 208
 na asma, 339
International Union of Pharmacological Sciences (IUPHAR), 8
 Intestino
 absorção de fármacos/drogas no, 106, 107f
 células epiteliais, reconhecimento de patógenos, 78
 hidroxitriptamina no 5-, 194
 metabolismo dos fármacos no, 117
 motilidade ver Motilidade, gastrointestinal
 Intoxicação botulínica, 168
 Íntrons, 132-133
 Iodo, 415, 415q
 captação de, 410, 412
 concentração plasmática, 412
 oxidação, 410
 Iodo Lugol, 415, 415q
 Ioimbina
 ação/efeitos, 182t-184t, 187
 usos clínicos, 429
 Íon carbono, 678
 Ionização, 100-101, 120
 Íons guanidínio, 530
 Ipratrópio, 159-160
 administração da inalação, 109
 usos clínicos
 asma, 342
 doença pulmonar obstrutiva crônica, 345
 estado de mal asmático, 343
 Iproniazida, 577, 700-701
 Ipsapirona, 538
 Irbesartana, 276
 Irinotecano, 136, 682, 683q
 Isocarboxazida, 568t-570t, 579q
 Isoflurano, 494, 497, 498t, 500, 501q
 Isoniazida
 ação/efeitos, 634
 deficiência de acetilação de fármacos, 134-135
 efeito da genética sobre, 692q
 efeitos adversos, 634
 farmacocinética, 634
 interações medicamentosas, 634
 usos clínicos, 634
 Isoprenalina, 174, 182t-184t
 translocação de receptores, 16
 usos clínicos, 255t
 Isotretinoína, 288
Ispaghula husk, 368
 Itraconazol, 615-616, 652
 Ivabradina, 247, 259
 Ivermectina, 671
 testes farmacogenômicos, 135
 usos clínicos, 669

J

Jacksoniana, epilepsia, 541
 Jak, 39
 Junção neuromuscular, 171-172, 172f
 acetilcolina na, 155-156
 efeitos de anticolinesterásicos, 170-171

K

Kernicterus, 690-691, 694
Klebsiella, 623t
 Kuru, 489-490

L

Labetalol, 182t-184t, 187
 Lacosamida, 522, 550
 Lacrimejamento
 efeitos de agonistas muscarínicos, 158
 efeitos de antagonistas muscarínicos, 161
 Lactamases β -, 618-619
 Lactâmicos β -, 616q, 625-628, 629q
 ação/efeitos, 612
 inativação, 618-619
 mecanismo de ação, 624t
 resistência, 619
 ver também tipos específicos
 Lactato de cálcio, 439-440
 Lactotrofos, 394, 397
 Lactulose, 368
 Lamivudina, 643, 646q
 Lamotrigina, 549
 na gravidez, 551
 propriedades, 544t-545t
 teratogenicidade, 706
 usos clínicos
 distúrbio bipolar, 581-582, 582q
 dor neuropática, 521
 epilepsia, 543
 Lanreotida, 395, 399q, 683
 Lansoprazol, 363
 L-arginina, 237-238
 L-arginina/óxido nítrico, via da condições clínicas, 243
 inibição, 243q
 Laropipranto, 291
Larva migrans cutânea, 669, 669t
Larva migrans visceral, 669t
 Latanoprost, 216q
 Laxativos
 antroquinona, 368
 estimulantes, 368
 formadores de massa, 368
 osmóticos, 368
 Laxativos à base de antroquinona, 368
 Laxativos estimulantes, 368
 Laxativos formadores de massa, 368
 Laxativos osmóticos, 368
 LCAT (lecitina colesterol aciltransferase), 286
 L-dopa ver Levodopa
 Lecitina colesterol aciltransferase (LCAT), 286
 Leflunomida, 330
Legionella, 623t
 Lei da ação das massas, 17
 Lei de Frank-Starling, 249-250
Leishmania major, 241-242
Leishmania spp., 655
 Leishmaniose, 665-666
 Leite
 eliminação através do, 115
 produção, 397
 Lenalidomida, 685
 Lennox-Gastaut, síndrome de, 542
 Lenograstim, 314-315
 Lentivírus, 719
 Lepirudina, 300
 Leptina, 93, 184-186
 deficiência, 392
 papel na regulação do peso corporal, 386, 386f, 387t, 388, 390

- Lesão, resposta a, 406
 Letrozol, 683
 Leucemia mieloide crônica (CML), 684
 Leucócitos, 330-331
 Leucócitos polimorfonucleares, 80
 Leucocitose, 86
 Leucopenia, 561
 Leucotrieno (LT)_{A4}, 215
 Leucotrieno (LT)_{B4}, 338
 Leucotrienos, 212, 215-217, 217q
 ações, 215-217
 biossíntese, 214f
 receptores, 215
 sulfidopeptídeo, 215
 Leucotrienos, cisteinil, 339
 Leu-encefalina, 232, 513t
 Leuprorrelina, 424, 683
 Levamisol, 616, 669, 671
 Leveduras, 649, 650t
 Levetiracetam, 549
 ação/efeitos, 546
 propriedades, 544t-545t
 usos clínicos
 distúrbio bipolar, 582
 epilepsia, 543
 Levobupivacaína, 528, 530q
 Levocetizina, 333t
 Levodopa, 445-446
 absorção intestinal, 106
 absorção, 112-113
 efeitos adversos, 488, 560
 eficácia terapêutica, 487-488
 usos clínicos, 486-488
 Levofloxacina, 631
 Levomepromazina, 367
 Levonorgestrel, 425-427
 Levosimendana, 249
 usos clínicos, 281
 vasodilatação, 272
 Levotiroxina, 415, 415q
 Lewy, corpos de, 486
 Lexatumumabe, 74
 Lexipafanto, 217, 217q
 Leydig, células de, 418-419
 L-histidina, 177
 Liberação de cálcio induzida por cálcio (CICR), 52
 Lidocaína, 256
 ação/efeitos, 528
 interações medicamentosas, 696
 mecanismo de ação, 255, 255t
 propriedades, 527t
 usos clínicos, 521, 522q, 526
 Ligação (de fármacos/drogas)
 a proteínas plasmáticas, 103-105, 105f
 para receptores, 8-9, 9f, 17-19
 especificidade, 7
 a proteínas, 6-15
 versus ativação de receptor, 8, 8f
 Ligante, especificidade do, 7
 Ligantes de canal de TRP, 522
 Limeciclina, 628
 Lincosamidas, 624t
 Linezolida, 631q, 633
 Linfócitos, 85t, 216
 expressão de receptores adrenérgicos, 186
 remodelação óssea, 432
 resposta imune adaptativa, 82-84
 ver também Células B; Células T
 Linfócitos T auxiliares (*helper*) ativadores de macrófagos, 86
 Linfócitos T auxiliares (*helper*) CD4⁺, 84
 ativação de macrófagos, 86
 HIV/AIDS, 640-641, 642f-643f
 Linfócitos T CD8⁺, 84, 86
 HIV/AIDS, 640-641
 Linfoma, 684
 Liotironina, 415, 415q
 Lipídeos
 difusão de fármacos através de, 100-101
 efeitos de glicocorticoides, 402q
 metabolismo, efeitos do etanol, 604
 peroxidação, 700
 transporte, 286-288
 ver também Colesterol; Triglicerídeos
 Lipo-oxigenase 5-, 215
 Lipo-oxigenases, 213, 267
 Lipopolissacarídeos, 239
 Lipoproteína
 de alta densidade (HDL), 286, 288, 290
 de baixa densidade (LDL), 286, 288, 290
 de muito baixa densidade (VLDL), 286, 290
 transporte, 286-288, 287f, 288q
 Lipoproteína de alta densidade (HDL), 285-286, 288, 290
 Lipoproteína de baixa densidade (LDL), colesterol, 285-286, 288, 290
 Lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL), 286, 290
 Lipossolubilidade de anestésicos gerais, 492-493, 493f
 Lipossomos
 empacotamento nos, 113
 vetores genéticos, 720
 Lipotrofina β-, 232
 Lipoxinas, 212, 215, 217
 Lipressina, 235t
 Líquido extracelular, 110-111, 112t
 Líquido intracelular, 110
 Lisilbradicinina, 217
 Lisogliceril-fosforilcolina (liso-PAF), 212
 Lisozima, 610
 Lispro, 379, 383
Listeria, 630
 Lítio, 32-33
 classificação, 446
 efeito no hormônio antidiurético, 399-400
 efeitos farmacológicos, 581
 farmacocinética, 129-130, 582
 inibição do hormônio antidiurético, 352
 interações medicamentosas, 693, 696
 personalização, 132
 toxicidade, 582
 usos clínicos, 581-582, 582q
 L-NAME (N^G-nitro-L-arginina metil éster), 242
 L-NMMA (N^G-monometil-L-arginina), 242
Loa loa, 668-669
 Lobelina, 161
Locus coeruleus, 445, 506
 Lofexidina, 597q
 Lombrigas, 668-671, 669t
 Lomustina, 678, 679q
 Loperamida, 369, 520
 Lopinavir, 643
 Loratadina, 333t
 Lorazepam, 538q
 características, 533t
 farmacocinética, 536
 usos clínicos
 antiêntese, 686
 insônia, 532
 via de administração, 548
 Lormetazepam, 533t
 Losartana, 234, 274t, 276
 Lovastatina, 75, 289
 LSD *ver* Ácido lisérgico dietilamida (LSD)
 LT_{B4}, 215
 L-tirosina, 175-177
 L-triptofano, 177
 Lucastes (antagonistas de receptores de cisteinil-leucotrienos), 342
 Lumefantrina, 659, 661, 663q
 Lúpus eritematoso sistêmico, 708-709, 708q
 Lúpus induzido por fármacos, 135
 Lutropina, 425
- ## M
- Maça de espinho, 159-160
 Macrófagos, 216
 na apoptose, 71
 reconhecimento do patógeno, 78
 remodelação óssea, 432
 resposta imune adaptativa, 82-83
 resposta imune inata, 81
 Macrogols, 368
 Macro-heparina, 211
 Mácula densa, 270, 347
 Magnésio
 cloreto, 255t
 hidróxido, 364, 368
 sais de, 364
 sulfato, 368
 trissilicato, 364
 Malária, 655-663, 656q
 ciclo de vida do parasita, 656-658, 657f
 tratamento *ver* Fármacos antimaláricos
 Mamotrofos, 394, 397
 Mapatumumabe, 74
 Maraviroc, 645, 646q-647q, 647
 Marca-passo
 atividade ectópica, 248-249
 potencial de, 247
 Mastócitos
 anticorpos e, 86
 histamina em, 211
 reconhecimento de patógenos, 78
 resposta imune inata, 80-81
 Matriz extracelular (MEC)
 componentes da, 69
 interações com células e fatores de crescimento, 69-70
 McNA343, 154
 MCP-1³, 81
 MDMA (metilenodioximetanfetamina), 469q, 585t, 589-590, 591q
 ações/efeitos, 468
 dependência, 593t
 efeitos farmacológicos, 590, 590f
 estilo de vida, 711t
 Mebendazol, 670
 Mebeverina, 369
 Mecamilamina, 469-470, 598, 600q, 602
 Mecanismos de liberação não vesiculares, 63
 Mecasermina, 397
 Mecilinam, 627
 Mediadores
 definição, 208
 exaustão (depleção) de, 16
 tipos de, 444t
 Mediadores lipídicos, 444t, 472-473, 472f, 473q
 Mediadores químicos
 e o sistema nervoso autônomo, 139-150
 liberação de, 61-63
 Medicina, definição, 1
 Medicina personalizada, 132-138
 Medida do pico de fluxo expiratório (PEFR), 336
 Medidas em farmacologia, 89-98
 ver também testes específicos
 Medo, 531
 Medroxiprogesterona, 421, 422q, 427, 683
 Medula da suprarrenal, 140-141, 400
 Medula óssea, 309
 toxicidade dos fármacos anticâncer, 676
 toxicidade farmacológica, 136

- Mefloquina
efeitos adversos, 661
farmacocinética, 661
usos clínicos
 quimioprofilaxia da malária, 659
 tratamento da malária, 658, 661, 663q
- Megestrol, 683
- Meglumina, antimoniato, 666
- Meia-vida de eliminação, 125
- Meissner, plexo (plexo submucoso), 360
- Melanina, 398-399
- Melanócitos, 398
- Melanocortinas, 392, 398-399
- Melarprosol, 665
- Melatonina, 471, 473q
estilo de vida, 711t
metabolismo, 471
receptores, 471
secreção, 471
- Melfalana, 678
- Meloxicam, 319t
- Memantina, 478, 522
bloqueador do receptor NMDA, 453-454
usos clínicos, 454-455
 distúrbio bipolar, 581
 doença de Alzheimer, 483-485
- Membrana plasmática, 609, 615-616, 617q
- Membranas, célula, movimento de fármacos
através, 99-103, 100f
- Memória, 470
 e benzodiazepínicos, 535
- Menadiol, fosfato sódico, 297
- Menorragia, 428
- Mepacrina, 328, 666
- Meperidina *ver* Petidina
- Mepiramina, 211, 363t
- Mepivacaína, 527t
- Meprobamato, 532, 549
- Meptazinol, 520
- Mercaptopurina 6-, 117, 370
- Mercaptopurina, 118-119, 616q, 681, 681q
ação/efeitos, 611
efeitos adversos, 706
interações medicamentosas, 332, 695
teratogenicidade, 706
- Mercúrio, teratogenicidade, 706
- Mercuroso, cloreto (calomelano), 1
- Meropenem, 628
- Merozoítos, 657
- Mesalazina
absorção, 108
usos clínicos, 370
- Mescalina, 585t, 589-590, 591q
dependência, 589, 593t
efeitos adversos, 589
efeitos farmacológicos, 589
- Mesna, 678
- Mestranol, 425
- Metabolismo (de fármacos), 115-119
alterado, 16
de primeira passagem (eliminação
 pré-sistêmica), 108, 118, 118t
definição, 115
efeito da idade sobre, 690-691
estereosseletividade, 117
indução de enzimas microssômicas, 118
inibição de P450, 118
interações farmacocinéticas, 694-696
metabólitos de fármacos farmacologica-
mente ativos, 118-119, 119t
reações de fase 1, 115-117, 116f
reações de fase 2, 116f-117f, 117
testes gênicos relacionados ao, 135-137
- Metabolismo (humano)
efeitos de agonistas dos receptores
 adrenérgicos, 184-186, 185f
efeitos dos hormônios da tireoide, 412
- Metabolismo de primeira passagem, 108,
118, 118t
- Metabolismo pré-sistêmico, 108, 118, 118t
- Metabólitos
eliminação, 119-121
farmacologicamente ativos, 118-119
- Metacolina, 158
- Metadona, 510, 513, 518t-519t, 519-520
dependência, 593t
estilo de vida, 711t
usos clínicos, 597q
- Metáfase, 68
- Meta-hemoglobina, 261
- Metais pesados
intoxicação por, 328
teratogenicidade, 706
- Metaloproteínas da matriz (MMPs), 69-70
inibidores, 75
- Metanálise, 97
- Metanamina, 633
- Metanfetamina, 584
- Metanol
metabolismo, 606-607
toxicidade, 118-119, 606-607
- Metaqualona, 532
- Metástases, 673, 675-676
- Met-enkefalina, 232, 513t
- Metformina
ação, 103, 379-380
efeitos adversos, 380
mecanismo de ação, 379-380
transporte, 103, 105f
usos clínicos, 380, 383q
- Meticilina, 622, 627
efeitos adversos, 702
- Metil-4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridina
(MPTP) 1-, 486
- Metilcelulose, 368
- Metilcobalamina, 313
- Metildopa, 190
ação/efeitos, 182t-184t, 193q, 462
efeitos adversos, 708, 708q
usos clínicos, 277-278
- Metilefedrina, 713
- Metilenedioximetanfetamina *ver* MDMA
(metileno-dioximetanfetamina)
- Metilfenidato, 191, 584
ação/efeitos, 193q
estilo de vida, 710, 711t, 713q
uso no esporte, 713
usos clínicos, 586
- Metilfolato, 579
- Metilfosforados, análogos, 723
- Metilnaltrexona, brometo de, 520
ação/efeitos, 515
barreira hematoencefálica, 110-111
- Metilnorepinefrina α -, 190
- Metilprednisolona, 401t
- Metil-p-tirosina α -, 182t-184t
- Metiltirosina α -, 177, 190, 193q, 584-585
- Metilxantinas, 32, 585t, 588, 588q
efeitos adversos, 588
efeitos farmacológicos, 588
usos clínicos, 206, 588
vasodilatação, 272-273
- Metimalonil-CoA, 313
- Metimazol, 414
- Metionina, 325, 701
- Metirapona, 402
- Metisergida, 197-198, 467
ação/efeitos, 199
controle da enxaqueca, 202t
efeitos adversos, 199
propriedades, 199t
- Metoclopramida, 198
interações medicamentosas, 693
usos clínicos
 antiêntese, 367, 686
 motilidade gastrointestinal, 368
- Métodos e medidas em farmacologia, 89-98
ver também testes específicos
- Metoprolol
ação/efeitos, 182t-184t
usos clínicos, 280
- Metotrexato, 327, 334, 616q, 679-680, 681q
ação/efeitos, 610-611, 680f
administração, 680
efeitos adversos
 no feto, 705-706
 no fígado, 700-701
estrutura, 680f
injeção intratecal, 109-110
interações medicamentosas, 694
receptor, 7
- Metotrimoprazina, 560
- Metoxamina, 182t-184t
- Metoxi-4-hidroxifenilglicol (MHPG) 3-, 179
- Metoxiflurano, 500, 500q
- Metoxi-poli(etilenoglicol)-epoetina beta, 314
- Metoxisaleno, 703-704
- Metronidazol, 633
ação/efeitos, 605-606
efeitos adversos, 664
interações medicamentosas, 695
usos clínicos, 633
 amebíase, 664, 664q
 giardíase, 666
 tricomoniase, 666
- Mianserina, 567, 568t-570t, 577, 579q
- Miastenia *gravis*, 171-172, 172f
 e responsividade/eficácia do fármaco, 691
 receptores e, 45-46
- Mibefradil, 262
- Micafungina, 653
- Micélio, 649
- Micobactérias, 623t, 634
- Micofenolato de mofetila, 330
- Miconazol, 652
- Micoses *ver* Infecções fúngicas/fungos
- Microangiopatia, 377-378
- Microesferas, vetores genéticos, 720
- Microfilamentos, 616
- Microrganismos gram-negativos, 610,
618-619, 622
- Microrganismos gram-positivos, 610, 622
- MicroRNAs, 72, 74
- Microsporum*, 649, 650t
- Microtúbulos, 616, 617q
- Midazolam, 496t, 497, 533t, 538q
- Midríase, 161
- Mielossupressão, 686-687
- Mifepristona, 422, 422q
- Milnaciprina, 567, 568t-570t, 576-577, 577q
- Milrinona, 32, 259
- Miltefosina, 666
- Minamata, doença de, 706
- Mineralocorticoides, 399q, 406-407, 407q
ações, 400-401
antagonistas, 407
mecanismo de ação, 407
receptor, 407
usos clínicos, 407
ver também Esteroides suprarrenais
- Minibombas osmoticamente operadas,
107-108
- Minociclina, 628
efeitos adversos, 629
espectro antibacteriano, 628-629
farmacocinética, 629
- Minoxidil, 117
estilo de vida, 710, 711t
usos clínicos, 277-278
vasodilatação, 272

- Miocárdio
características eletrofisiológicas, 246
contração, 59-60, 249-250, 250q
contratilidade miocárdica e viabilidade, 249
curvas de função ventricular, 249-250, 250f
fármacos que aumentam, 258-259
força do, 259
insuficiência cardíaca, 249-250
na insuficiência cardíaca, 280
excitação, 56-57
regeneração, 74
- Miosina, 59
- Miosina de cadeia leve, 61
- Miosina fosfatase, 61
- Miosite
efeitos adversos das estatinas, 290
efeitos adversos dos fibratos, 290
- Mipomersen, 288
- Mirtazapina, 567, 568t-570t, 574, 577, 579q
- Misoprostol, 362, 428
efeitos adversos, 365
proteção da mucosa gástrica, 365
usos clínicos, 216q, 322
- Mitocôndrias, 610
estresse oxidativo, 480
liberação de cálcio, 52
na apoptose, 71f, 72
- Mitomicina, 615, 682, 682q
- Mitose, 66, 68
- Mitoxantrona, 681
- Mivacúrio, 167q
características, 165t
efeitos adversos, 164
farmacocinética, 165
- Mixedema, 413
- Mizolastina, 333t
- Moclobemida, 567, 568t-570t, 578, 579q
- Modafinila
estilo de vida, 710, 711t
uso clínico
narcolepsia, 586
transtorno de déficit de atenção com hiperatividade, 586
- Modelamento não linear de efeitos mistos (NONMEM), 129
- Modelo de compartimento único, 125-126, 125f-126f
- Modelo de dois compartimentos, 128, 128f
- Modelo de dois estados (receptor), 13, 14f
- Modelo *kindling*, 542
- Modelos animais transgênicos, 93
- Modelos genéticos animais, 93
- Modelos/testes animais, 92-93
- Modificação pós-translacional de peptídeos, 232-233
- Modificadores da resposta biológica, 685
- Modulação pós-sináptica, 144-145
- Modulação pré-sináptica, 144, 145f, 156, 178
- Modulador seletivo do receptor estrogênico (SERM), 420-421, 438
- Moduladores de canais, 458
- Molécula de adesão de plaquetas ao endotélio (PECAM), 80
- Moléculas de adesão, 78, 80
- Molgramostim, 686-687
- Mometasona, 343
- Monitoramento terapêutico de fármacos (TDM), 123, 124t
- Monoaminas, 388
- Monoamino-oxidase (MAO), 117, 179, 191, 194, 577-578
- Monoamino-oxidase-A (MAO-A), 554, 577-578
- Monoamino-oxidase-B (MAO-B), 577-578
inibidores da, 486, 488
- Monobactâmicos, 618, 624t, 628, 629q
- Monócitos
remodelação óssea, 432
resposta imune inata, 81
- Monoiodotirosina (MIT), 410
- Mononitrato de isossorbida
farmacocinética, 261
usos clínicos, 260
- Monóxido de carbono, 267, 472, 601
- Montelucaste
ações/efeitos, 215-216
usos clínicos, 340, 342
- Morfina, 272-273, 499, 510-513, 518t-519t
ações farmacológicas, 514-516
ações/efeitos, 468, 516q
análogos, 510
bioensaios, 92, 92f
circulação entero-hepática e, 119
dependência, 516, 593t
derivados sintéticos, 510
distribuição, 111
efeito da idade sobre, 691
efeitos adversos, 164, 517
eliminação, 352-353
farmacocinética, 516-517
fracionamento em tecidos/gorduras, 105
liberação de histamina, 211
locais de ação, 514
superdosagem, 517
tolerância, 516
uso no esporte, 712t
usos clínicos
dor biliar, 370
motilidade gastrointestinal, 369
tosse, 345
- Morfina 6-glicuronídeo, 117
- Morte neuronal, 477-480
- Mosquito *Anopheles*, 655-658, 657f
- Mostardas nitrogenadas, 615, 678-679, 679q
- Motilidade gastrointestinal, 367-370
efeitos de antagonistas muscarínicos, 161
efeitos na absorção de fármacos, 106
fármacos que aumentam a, 368-369
fármacos que diminuem a, 369-370
- Movimento circular, 248
- Moxifloxacina, 631
- Moxonidina
ações/efeitos, 462
usos clínicos, 277-278
- MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,5-tetra-hidropiridina), 190
RNA_m *ver* RNA mensageiro (RNA_m)
- MRSA *ver* *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (MRSA)
- Muscarina, 139, 151
- Muscimol, 458, 459q
- Musculatura lisa brônquica, 141
contração, 59-61, 61f
efeitos da 5-hidroxitriptamina no, 195
efeitos da histamina, 211
efeitos de agonistas de receptores adrenérgicos, 181
efeitos de agonistas muscarínicos, 158
efeitos de alcaloides do *ergot* (espório do centeio), 199
efeitos de antagonistas do cálcio, 262-263
efeitos de antagonistas muscarínicos, 161
efeitos de opioides, 515
efeitos de receptores adrenérgicos, 176t
efeitos do etanol, 604
efeitos do hormônio antidiurético, 400
proteína quinase dependente de AMPc, 32
vascular *ver* Sistema vascular, musculatura lisa; Fármacos vasoconstritores; Fármacos vasodilatadores
- Músculo(s)
contração *ver* Contração muscular
- efeitos de agentes bloqueadores não despolarizantes, 164
- espasmo, 551
- fibros, 616, 617q
- relaxamento
benzodiazepínicos, 535
fármacos antiepiléticos, 551
na anestesia geral, 494
- rigidez, 485
ver também tipos específicos
- Músculo ciliar, 141
- Músculo do coração, músculo cardíaco *ver* Miocárdio
- Músculo esquelético
contração, 59
efeitos de agonistas dos receptores adrenérgicos, 186
estimulação, 56-57
- Mutação antigênica, 647
- Mutação da fase de leitura (*frameshift mutation*), 613
- Mutações
gene, 133
resistência a antibióticos, 617
- Mutagenese, 702-704, 703q
mecanismos bioquímicos da, 703
medida da, 703-704
- Mutagenese direcionada ao sítio
canais iônicos operados por ligantes, 26
receptores acoplados à proteína G, 29
- Mycoplasma*, 609, 628-629

N

- Nabilona, 225
efeitos adversos, 222
usos clínicos, 367
- Nabumetona, 319t
- N-Acetil-5-metoxitriptamina *ver* Melatonina
- N-Acetilcisteína, 678
- N-Acetil-p-benzoquinona imina, 325, 701
- N-Acil-fosfatidiletanolamina (NAPE), 223
- Nafarelina, 424, 425q
- Naftifina, 653
- N-Alilnormetazocina, 511-512
- Nalorfina, 511-513
- Naloxona, 234, 506, 511-513, 520
farmacocinética, 517
usos clínicos, 367
- Naltrexona, 234, 513, 520, 603
uso clínico
dependência de etanol, 605q, 607
dependência de opioides, 597q
- Naltrindol, 513t
- Nandrolona, 423
- Nanismo hipofisário, 397
- Nanismo, hipófise, 397
- Nanoencapsulação por inversão de fase, 112
- Nanopartículas biologicamente des-
gastáveis, 112
- Naproxeno, 319t
- N-Araquidonietanolamida, 223
- Naratriptana, 202t
- Narcolepsia, 586
- Natalizumabe, 69, 330, 331t
- Nateglinida, 381
- Náusea, 365
efeitos de opioides, 515
na doença de Parkinson, 488
ver também Vômitos
- N-desmetilação, 576
- N-desmetildiazepam, 536
- Nebivololol, 182t-184t, 187-188, 243
- Necator americanus*, 668
- Necrólise epidérmica tóxica, 135, 707
- Necrose de tecido mole, 302

- Necrose, 477
 Nedocromil, 343
 Néfron *ver* Rim(s), néfron
 Néfrons justamedulares, 347, 348f
 Nefropatia analgésica, 323, 702
 Nefrotoxicidade, 630, 701-702
Neisseria spp., 623t, 628-629
 Nelarabina, 681
 Nelfinavir, 643
 Nematelmintos, 668
 Nematódeos, 668-669, 671
 Neomicina, 630
 Neostigmina, 169, 170t, 171q
 bloqueadores não despolarizantes, 166
 efeitos, 170
 Nervo facial, 141
 Nervo glossofaríngeo, 141
 Nervo oculomotor, 141
 Nervo vago, 141
 Nervos cranianos, 141
 Nervos erigentes, 141
 Nesiritida, 272
 Neuraminidase, inibidores da, 644t, 645, 646q
 Neurocinina A, 219, 337
 Neurocinina B, 337
 Neurodegeneração na esquizofrenia, 555
 Neuroesteroides, 458
 Neurogênese, 573
 Neuro-hipófise, 399-400, 400q
 Neuroleptoanalgesia, 497
 Neuromodulação, 139, 144-145, 149f, 442-443
 Neuromoduladores, 444q
 Neurônios anorexigênicos, 388
 Neurônios histaminérgicos, 211
 Neurônios noradrenérgicos, 175-178
 armazenamento da norepinefrina, 177
 liberação de norepinefrina, 178
 medicamentos que afetam, 190-192, 193q, 277
 síntese de norepinefrina, 175-177
 Neurônios orexigênicos, 388
 Neurônios pós-ganglionares, 140
 Neurônios pré-ganglionares, 140
 Neurônios sensitivos periféricos
 efeitos do tabagismo, 598-599
 papel na inflamação, 87
 Neuropatia diabética, 377-378
 Neuropeptídeo Y, 388
 e obesidade, 392
 modulação pós-sináptica, 145
 transmissão NANC, 145, 148t
 Neuropeptídeos, 219, 444t
 usos clínicos, 522
 Neuroplasticidade, 504
 Neurotoxicidade, 603
 Neurotoxina derivada de eosinófilos, 339
 Neurotoxinas, 486
 Neurotransmissão
 no sistema nervoso central, 442-447, 444q
 passos básicos, 149
 princípios gerais, 143-149
 Neurotransmissores, 21-23, 28, 228, 444q
 adenosina trifosfato, 207
 aminoácidos *ver* Aminoácido(s),
 transmissores
 no sistema nervoso autônomo, 141-143, 143q
 término da ação, 147-149
 Neurotrofinas, 444t, 543
 Neurregulina, 554
 Neutrofilia, 86
 Neutrófilos, 80, 216
 Neutropenia, 414
 Nevirapina, 643, 647q
 N^G-monometil-L-arginina (L-NMMA), 242
 N^G-nitro-L-arginina metil éster (L-NAME), 242
 Nicetamida, 713
 Niclosamida, 669-670
 Nicorandil, 261
 interações medicamentosas, 430
 vasodilatação, 272
 Nicotina, 139, 151, 161, 601
 absorção, 108-109
 ação/efeitos, 470
 dependência, 593t, 597-602, 597q (*ver também* Tabagismo)
 tratamento, 601-602
 farmacocinética, 599, 600q
 secreção do hormônio antidiurético, 352
 terapia de substituição, 601
 tolerância, 599
 Nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD), 52, 605
 Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADP), 52
 Nifurtimox, 665
 Nilotinibe, 684
 Nimodipina, 263
 Nistatina, 615, 651
 Nitrato(s), 261q
 ação/efeitos, 259-261
 alimentar, 242
 aspectos farmacocinéticos, 261
 efeitos adversos, 261
 tolerância, 261
 usos clínicos, 259-261, 261q
 Nitrazepam, 533t
 Nitrito de amila, 259-261, 589
 Nitrofurantoina, 633
 Nitroindazol 7-, 242
 Nitroprussiato, 240, 272
 Nitrosoureias, 615, 678, 679q
 Nitrovasodilatadores, 16, 242
 Nizatidina, 363
 Nó atrioventricular (AV), 246
 Nó sinoatrial (SA), 246
 NO sintase induzível (iNOS), 219, 237, 239, 242
 Nocicepção
 adenosina trifosfato na, 207
 e dor, 507
 mecanismos, 509q
 modulação em, 503-506, 504f, 506q
 moduladores, 509-510
 neurônios aferentes, 503, 504f
 sinalização química na, 507-509
 transmissores, 509-510
 Nociceptina, 229, 513t
 Nociceptores polimodais (PMNs), 509q
 Nocistatina, 229
 Nor-binaltorfimina, 513t
 Nordazepam, 536, 538q
 Noreisterona, 683
 Norepinefrina (noradrenalina), 139, 141-143, 174
 ação/efeitos, 182t-184t
 armazenamento, 177
 medicamentos que afetam, 190
 aspectos funcionais, 461-462
 captura ("recaptação")
 inibidores, 192, 192f
 medicamentos que afetam, 182t-184t
 cotransmissão, 145-147, 147f
 estímulo e humor, 462
 inibição da acetilcolina, 156
 liberação, 178
 medicamentos que afetam, 182t-184t, 190
 regulação, 178, 178f
 medicamentos que afetam, 182t-184t, 190
 no SNC, 461-462, 462q
 papel nos sinais de saciedade, 388
 regulação da pressão sanguínea, 462
 síntese, 175-177
 transportador, 147-148
 vasodilatação, 272
 via nociceptiva, 510
 Noretisterona, 421, 422q, 425-426
 Norfloxacin, 631
 ação/efeitos, 613-615
 farmacocinética, 632
 resistência, 620
 usos clínicos, 632q
 Norgestrel, 421
 Nortriptilina, 567, 574, 576f
 características, 568t-570t
 usos clínicos, 521, 581
 Novobiocina, 622
 Núcleo *accumbens* (NAc), 388, 463
 Núcleo amigdalóide, 463
 Núcleo arqueado (ARC), 388
 Núcleo basal de Meynert, 468-469
 Núcleo do trato solitário (NTS), 388
 Núcleo paraventricular, 388, 399
 Núcleo septo-hipocámpal, 468-470
 Núcleo supraóptico, 399
 Nucleocapsídeo, 638
 Nucleotídeos cíclicos *ver* AMPc; GMP cíclico (GMPc)
 Nucleotídeos guanina
 proteínas G e, 30
 ver também GDP; GTP
 Número necessário para tratar (NNT), 97-98

O

- Obatoclast, 74
 Obesidade, 385-393, 391q
 circuitos neurológicos de peso corporal e comportamento alimentar, 388-389
 como problema de saúde, 389-391
 como um distúrbio do controle homeostático do equilíbrio energético, 390
 controle do gasto de energia, 388-389
 definição, 385
 exercício físico e, 390
 fatores genéticos, 390-391
 fisiopatologia da, 389-390
 ingestão alimentar e, 390
 modelos animais, 93
 novas estratégias de tratamento, 392-393
 obesidade mórbida, 385
 papel dos hormônios na regulação do peso corporal, 385-388, 386f-387f
 recursos farmacológicos para, 391-392, 391f
 Obesidade mórbida, 385
 Oblimerseno, 74
 Ocitocina, 235t, 397, 399, 427, 429q
 Ocrelizumabe, 334
 Octreotida, 235t, 394-395, 397, 399q
 ação, 377
 usos clínicos
 fármacos anticâncer, 683
 tratamento da síndrome carcinoide, 202-203
 vasoconstrição, 271
 Ocupação (de receptores), 11-13
 Odanacatibe, 440
 Ofatumumabe, 334
 Ofloxacin, 631
 farmacocinética, 632
 usos clínicos, 632q
 Olanzapina, 561
 ação/efeitos, 559-560
 eficácia clínica, 563
 usos clínicos, 562q, 581

ansiedade, 532
 distúrbio bipolar, 581-582, 582q
 Olapatadina, 332-333
 Óleo de *Arachis* (óleo de amendoim), 368
 Óleos de peixe, 217, 288, 291-292, 711t
 Olho(s)
 efeitos de agonistas muscarínicos, 158-159, 159f
 efeitos de antagonistas muscarínicos, 161, 163q
 efeitos do sistema nervoso autônomo no, 142t
 Oligômeros S, 723
 Oligonucleotídeos *antisense*, 687, 723-724, 724q
 Olsalazina
 absorção, 108
 usos clínicos, 370
 Omalizumabe, 338, 343, 718t
 Ômega-3, 291-292
 Omeprazol, 304
 farmacocinética, 363-364
 interações medicamentosas, 695
 usos clínicos, 363
Onchocerca volvulus, 668-669
 Oncocercíase, 671
 Oncogenes, 673
 Ondansetrona, 366-367, 467-468, 469q, 679, 686
 Onicomíose, 649
 Oocisto, 656-657
 Operação (*gating*) de canais, 43-44
 canais de cálcio operados por armazenamento, 44
 canais de liberação de cálcio, 43-44
 canais operados por ligantes, 43
 canais operados por voltagem, 43
 Ópio, 510
 Opioides
 estilo de vida, 711t
 injeção intratecal, 109-110
 interações medicamentosas, 693
 Peptídeos opioides, 232, 233f, 509, 513t
 Receptores, 511-512, 513q
 agonistas, 513, 513t
 antagonistas, 513, 513t, 520
 efeitos funcionais, 512t
 usos clínicos, 369
 ver também Fármacos opioides
 Oponina, 79-80
 Orai1, 51
 Orexinas, 229
 Orfanina FQ, 513t
 Organofosforados, 108, 171
 Origens da farmacologia, 1-2
 Orlistate, 392
 efeitos adversos, 392
 estilo de vida, 711t
 farmacocinética, 392
 usos clínicos, 391
 Ornitina descarboxilase, deficiência de, 721
 Ortostática, hipotensão, 561
 Oseltamivir, 645, 646q
 Osso
 composição, 432
 distúrbios, 437-440 (*ver também* distúrbios específicos)
 estrutura, 432
 metabolismo, 432-441
 remodelamento, 432-437, 434q
 ação das células e citocinas, 432-434, 433f
 células importantes para, 432
 hormônios envolvidos no, 435-437
 renovação (*turnover*) mineral, 434, 435f, 437q
 Osso cortical, 432

Osso trabecular, 432
 Ostabolina, 439
 Osteoblastos, 432, 434f
 Osteocalcina, 432
 Osteócitos, 432
 Osteoclastos, 432-433, 434f
 Osteoide, 432
 Osteomalacia, 437
 Osteonectina, 432
 Osteopenia, 437
 Osteopontina, 69
 Osteoporose, 437, 698
 efeitos adversos da heparina, 300
 efeitos de glicocorticoides, 406
 tratamento, 437, 438q
 Osteoprotegerina (OPG), 433-434
 Ototoxicidade, 630
 Ouabaina, 258
 Ouro, compostos de, 327-328
 Ovulação, 399q, 417-418
 Oxaliplatina, 679
 Oxazepam
 características, 533t
 farmacocinética, 536
 Oxazolidinonas, 624t, 633
 Oxcarbazepina, 546
 usos clínicos
 dor neuropática, 521
 epilepsia, 543
 Oxibato de sódio, 586
 Oxibutinina, 159-160, 358
 Oxicintomodulina, 387t
 Oxicodona, 510, 518t-519t, 519
 dependência, 593t
 farmacocinética, 516-517
 Oxidação, 117
 pelo sistema P450, 115-116
 Oxidase LDL (oxLDL), 285
 Oxidativo, estresse, 480, 480q
 Óxido nítrico (NO), 237-245, 444t
 ações/efeitos do, 240-242, 241q, 472
 bioquímico e celular, 240-241
 defesas do hospedeiro, 241-242
 neuronal, 241
 vascular, 241
 biossíntese e controle, 237-239
 comportamento, 239-240
 condições clínicas, 243-244
 degradação, 239-240
 doadores/precursos, 242
 e apoptose, 72
 em hemostasia e trombose, 296-297
 endotélio vascular, 266-267
 estratégias terapêuticas, 242-243, 244q
 facilitação central, 505
 inibição da síntese, 242-243
 inibição, 243q
 liberação, 151
 metabólitos, 63
 na fisiopatologia, 244q
 no SNC, 471-472, 473q
 papel na inflamação, 219
 potenciação, 243
 transmissão NANC, 145, 148t
 Óxido nítrico sintase (NOS), 237, 472
 constitutiva, 237-238, 239f
 endotelial, 237-240
 induzível, 208, 237, 239, 242
 neuronal, 237
 Óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), 237-240
 Óxido nítrico sintase neuronal (nNOS), 237
 Óxido nítrico, 492, 494, 497, 501, 501q
 ação/efeitos, 495q
 características, 498t
 efeitos no sistema cardiovascular, 494
 farmacocinética, 500q
 indução e recuperação, 498

Oxigenoterapia
 doença pulmonar obstrutiva crônica, 345
 emergências alérgicas, 344
 estado de mal asmático, 343
 Oxitetraciclina, 628
 Oxiúro, 668, 669t
 Oxoglutarato α -, 448
 Oxotremorina, 154
 Oxprenolol, 187-188

P

p21 (proteína inibidora de quinases), 68, 72
 P450, sistema, de mono-oxigenases, 115-117, 116f, 116t, 652
 e variação biológica, 117
 inibição, 118, 695
 p53 (proteína inibidora de quinases), 68
 PABA *ver* Ácido *P*-aminobenzoico (PABA)
 Paclitaxel, 94-95, 682, 683q, 727-728
 Padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs), 77-78
 PAF-acéter *ver* Fator ativador de plaquetas (PAF)
 PAG (substância cinzenta periaquedutal), 505-506
 Pagoclone, 534
 Palivisumabe, 645-646, 718t
 Palonosetrona, 366-367
 Palpitações, 247-248
 Pamidronato, 438
 PAMPs *ver* Padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs)
 Pancitopenia, 630
 Pancurônio, 164, 167q
 características, 165t
 efeitos adversos, 164
 Panitumumabe, 684, 685q
 Pantoprazol, 363
 Papaverina, 272-273, 429
 PAR-2, 29
 Paracalcitol, 439
 Paracelso, 698
 Paracetamol, 117, 325, 325q, 521, 522q
 ação, 319
 asma, 339
 efeitos adversos, 325, 699-700, 699q
 fígado, 700-701, 701q
 farmacocinética, 325
 hepatotoxicidade, 118-119
 interações medicamentosas, 694-695
 superdosagem, 323
 terapia combinada, 521
 Parada assistólica, 247-248
 Parafina líquida, 368
 Paralisia
 aminoglicosídeos, 630-631
 prolongada, induzida por suxametônio, 166-167
 Para-metoxianfetamina, 590
 Parassimpatolíticos *ver* Receptores muscarínicos de ACh, antagonistas
 Parassimpatomiméticos *ver* Receptores muscarínicos de ACh, agonistas
 Paration, 169-170, 170t
 Paratormônio, 350
 ver também Hormônio da paratireoide
 Parcina, 485-486
 Parecoxibe, 319t, 326
 Parede celular, 609-610
 Pargilina, 578
 Parkinson, doença de, 476, 485-489
 alterações neuroquímicas, 485-486
 características, 485-486, 485f
 dobramento incorreto de proteínas e agregação, 478t

- em tabagistas, 601
modelos animais, 93
patogênese, 486
 aspectos moleculares, 486
 neurotoxinas, 486
transplante neural e estimulação cerebral, 489
tratamento medicamentoso, 486-489, 489q
 agonistas da dopamina, 488
 amantadina, 489
 antagonistas da acetilcolina, 489
 inibidores da MAO-B, 488
 levodopa, 487-488
- Paroxetina, 567, 568t-570t, 573
Partição (de fármacos), 105-106
Pasteur, Louis, 1
Patch clamp, técnica, 27, 28f
P-clorofenilalanina (PCPA), 466-468
PECAM (molécula de adesão de plaquetas ao endotélio), 80
Pegfilgrastim, 314-315
PEGilação, 717
Pegvisomanto, 397
Pele
 como defesa contra vírus, 639
 como via de administração, 108-109
 efeitos do sistema nervoso autônomo na, 142t
 efeitos dos fármacos anti-inflamatórios não esteroidais, 322
- Pemetrexede, 681
Penciclovir, 112-113, 645
Pendred, síndrome de, 413-414
Pendrina (PDS), 410
Penicilamina, 327-328
 efeitos adversos
 no feto, 704t
 rins, 702
- Penicilina(s), 328, 357, 616q, 618, 625-627, 629q, 727-728
 ação/efeitos, 612
 atividade antimicrobiana, 627
 barreira hematoencefálica, 110
 descoberta de, 622
 efeitos adversos, 627, 699
 reações alérgicas, 707-708, 708q
 rins, 702
 eliminação, 119-120, 352-353
 farmacocinética, 627
 interações medicamentosas, 693, 696
 mecanismo de ação, 624t, 626-627
 tipos de, 627
 usos clínicos, 627q
- Penicilina G (Benzilpenicilina), 622, 627, 627q, 629q
Penicilina G *ver* Benzilpenicilina
Penicilina procaina, 109
Penicilina V *ver* Fenoximetilpenicilina
Penicillium griseofulvum, 651
Pentamidina, usos clínicos
 leishmaniose, 665
 tripanossomíase, 664-665
- Pentazocina, 510, 513, 518t-519t, 520
Pentilenotetrazol, 535, 542
Pentosana, polifosfato sódico, 490
Pentostatina, 681, 681q
Pepsinogênio, 360
Peptídeo C, 372
Peptídeo insulínico glucagon-símile (GIP), 372-373, 377
Peptídeo intestinal vasoativo (VIP), 145, 148t, 336
Peptídeo natriurético atrial (ANP), 252, 270
Peptídeo natriurético B (BNP), 252
Peptídeo natriurético C (CNP), 252, 267
Peptídeo natriurético cardíaco, 252-253
- Peptídeo relacionado ao Agouti (AgRP), 388, 399
Peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), 37, 219, 504-505
 antagonistas, 509
 descoberta de, 229
 e enxaqueca, 200
 facilitação central, 505
 transmissão NANC, 148t
 via nociceptiva, 509
- Peptídeo relacionado ao gene da pró-calcitonina (pro-CGRP), 232
Peptídeo-1 glucagon-símile (GLP-1), 372-373, 377, 387t
- Peptídeos
 agonistas, 234
 antagonistas, 234
 aspectos históricos, 228
 barreira hematoencefálica, 110-111
 biologia molecular, 229
 biossíntese, 231-233, 232f, 233q
 como fármacos, 234-235, 234q, 235t
 diversidade, 232-233
 modificação pós-translacional, 232-233
 splicing de gene, 232
 endotélio vascular, 267
 estrutura, 228, 231q
 liberação, 233q
 no sistema nervoso, 229-231
 papéis fisiológicos múltiplos de, 231
 precursores, 231-232
 regulação, 231-233
 secreção, 233
 tipos de, 228-229
 trânsito, 233
 vasoconstrição, 271, 272q
- Peptídeos natriuréticos, 352-353
Peptídeos opioides, 232, 233f, 509, 513t
Peptidoglicanas, 609
 síntese, 611-612
Peptidomiméticos, 228
Peptídeos, 234
Perda de audição, induzida por aminoglicosídeos, 135
Perfenazina, 367
Pergolida, 488
Periciazina, 559
Pericitos, 99
Perifosina, 75
Permetrina, 658
Peróxido de hidrogênio, 267
Pesadelos, 189
Peso corporal *ver* Regulação do peso corporal
Petidina, 510, 518t-519t, 520
 efeito da doença sobre a, 691
 interações medicamentosas, 579, 579q
 usos clínicos, 370
- P-glicoproteína, 259, 686
 transportadores, 103, 119
pH urinário, interações medicamentosas, 696
pH, 100-101
 partição de, 101, 102f
Picossulfato de sódio, 368
Picrotoxina, 458, 459q
Pili sexuais, 618
Pilocarpina, 157-158
Pílula combinada, 425-426, 426q
 considerações, 426
 efeitos adversos comuns, 426
 efeitos benéficos, 426
Pimecrolimo, 329
PIN, 243
Pindolol, 571-572
Pinocitose, 100
Pioglitazona, 381-382, 390
- Piperacilina, 627, 627q
Piperazina, 616, 670
Piracetam, 455, 549
Pirantel, 616, 617q
Pirazinamida
 efeitos adversos, 635
 usos clínicos, 634-635
Pirenzepina, 154, 159-160
Piretrinas, 530
Piridostigmina, 169, 170t
 barreira hematoencefálica, 110-111
 efeitos, 170
- Pirimetamina, 616q, 625
 ação/efeitos, 610-611, 661
 efeitos adversos, 703-704
 estrutura, 662
 farmacocinética, 662
 usos clínicos, 625q
 quimioprofilaxia da malária, 659
 toxoplasmose, 666
 tratamento da malária, 611, 658, 663q
- Pirimidinas, 204
 ação/efeitos, 611
 análogos, 681, 681q
 fluoradas, 649-650
Pirimidinas fluoradas, 649-650
Pironaridina, 663
Piroxicam, 319t
Pivmecilinam, 627
Pizotifeno, 202t
Placebos, 96
Plaqueta(s)
 adesão e ativação, 302-305, 303f
 e adenosina difosfato, 206
 efeitos da 5-hidroxitriptamina nas, 195
 efeitos do etanol, 604
 efeitos do hormônio antidiurético, 400
 função, 304q
 hidroxitriptamina em 5-, 194
 resposta imune inata, 81-82
- Plasma
 concentrações de fármacos no, 123
 e distribuição de fármacos, 111, 112t
 metabolismo de fármacos no, 117
- Plasmídeos
 conjugados, 618
 promíscuos, 618
 resistência a antibióticos, 617
Plasmídeos conjuntivos, 618
Plasmídeos promíscuos, 618
Plasmídeos R, 617
Plasmina, 286, 306
Plasminogênio, 286
Plasmócitos, 84
Plasmodium falciparum, 658-660
Plasmodium malariae, 658
Plasmodium ovale, 658
Plasmodium spp., 655
Plasmodium vivax, 658-659
Plasticidade sináptica, 451-453, 472
Platelmintos, 668
Platina, compostos de, 679, 679q
Plexo mioentérico (plexo de Auerbach), 360
Plexo mioentérico, 360
Plexo submucoso (plexo de Meissner), 360
Plexo submucoso, 360
PLTP (proteína transferidora de fosfolípidos), 286
Pneumocystis carinii, 649, 655, 666
Pneumocystis spp., 666
PNMT (feniletanolamina N-metil transferase), 177, 462
"Pó de anjo" *ver* Fenciclidina
Policitemia rubra vera, 316-317
Poliestireno sulfonato de cálcio, 358
Poliestireno sulfonato de sódio, 358
Polimixina B, 633

- Polimixinas, 615, 624t, 633, 634q
 Polimorfismos, 133
 ver também Polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs)
 Polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs), 103, 133
 Polipeptídeo amiloide das ilhotas, 372, 377
 Polipeptídeos, 716-717
 Poliproteínas, 643
 Polissacarídeos, complexos, 622
 Poractante alfa, 345
 Porfirias, intermitente aguda, 134
 Porfobilinogênio desaminase (PBGD), 134
 Porinas, 619
 Pós-carga, 249-250, 265
 Posconazol, 652
 Pós-despolarização, 248, 248f
 Potássio (íons)
 efeitos dos glicosídeos cardíacos, 259
 equilíbrio, 352
 excitação e, 54
 liberação, induzida por suxametônio, 166
 perda de, e diuréticos tiazídicos, 355
 transporte, renal, 350
 Potência relativa, 90-91, 92f
 Potenciadores de cognição, 446t
 Potenciais de ação, 53-55, 57f, 246, 247f
 Potenciais miniatura, de placa terminal, 62
 Potencial de placa terminal (epp), 156
 Potencial pós-sináptico excitatório lento, 156
 Potencial pós-sináptico excitatório rápido, 156
 Potencial pós-sináptico inibitório lento (hiperpolarizante), 156
 Potencialização de longo prazo, 451-453, 454f, 472
 PPADS, 207
 PPARs *ver* Receptores ativados por proliferadores de peroxissomos (PPARs)
 Practolol, 187-188
 Pralidoxima, 171, 172f
 Pramipexol, 488
 Pranolintida, 377
 Prasugrel, 304
 angina instável, 253
 usos clínicos, 304-305
 Prata, sulfadiazina de, 625q
 Pravastatina, 289
 Praziquantel, 669-670
 Prazosina, 182t-184t, 187
 Pré-carga, 249, 265
 Pré-condicionamento isquêmico, 249
 Prednisolona, 401t
 e doença de Alzheimer, 484
 farmacocinética, 406
 usos clínicos
 doença intestinal crônica, 370
 doença pulmonar obstrutiva crônica, 345
 estado de mal asmático, 343
 fármacos anticâncer, 683
 Prednisona, 401t, 406
 Pregabalina
 canais de cálcio e, 50
 propriedades, 544t-545t
 usos clínicos
 ansiedade, 532
 distúrbio bipolar, 582
 dor neuropática, 521, 522q
 epilepsia, 543, 549
 Pregnenolona, 402
 Prenilação, 30
 Preparações vegetais, 711t
 Pré-pró-dinorfina, 232
 Pré-pró-enkefalina, 232
 Pré-pró-hormônio, 231, 233q
 Pré-pró-insulina, 372
 Pré-pró-opiomelanocortina (POMC), 232
 Presenilinas, 93
 Pressão arterial
 e contraceptivos orais, 426
 e *diabetes mellitus*, 378
 efeitos da ACh, 151, 152f
 regulação, 462
 Pressão arterial pulmonar, 282
 Pressão de enchimento dos ventrículos, 250
 Pressão de pulso, 265-266
 Pressão intraocular
 aumento da, suxametônio induzindo, 166
 fármacos que diminuem a, 159t
 regulação, 158-159
 Prilocaina, 400
 ação/efeitos, 528
 propriedades, 527t
 Primaquina
 ação/efeitos, 659
 efeitos adversos, 662
 farmacocinética, 662
 usos clínicos, 662, 663q
 Primidona, 548
 Princípio de Dale, 143
 Princípios terapêuticos alternativos, 2-3
 Príons, doenças causadas por, 489-490, 609
 Probenecida, 332
 ação, 357
 eliminação, 120
 interações medicamentosas, 325, 696
 usos clínicos, 627q
 Procaina, 168, 496, 622-623
 ação/efeitos, 528
 farmacocinética, 529
 histórico, 525
 propriedades, 527t
 usos clínicos, 627q
 Procaína, 168, 496, 622-623
 ação/efeitos, 528
 farmacocinética, 529
 histórico, 525
 propriedades, 527t
 usos clínicos, 627q
 Procainamida, 256
 ação/efeitos, 255
 efeito da genética sobre, 692q
 efeitos adversos, 708-709
 metabolismo, 135
 Pró-calcitonina, 232
 Procarbazina, 679
 Procarióticos, 609
 Processo de cicatrização, 73
 Processos de reparo, 73
 Proclorperazina, 367
 Pró-colecistoquinina (pro-CCK), 232-233
 Produtos finais de glicação avançada (AGE), 377-378
 Pró-fármacos, 112-113, 118-119
 Prófase, 68
 Proflavina, 613
 Progesterona apenas, pílulas de, 426, 426q
 efeitos adversos, 426
 efeitos benéficos, 426
 Progesterona, 417
 Progestogênios, 421-422, 422q
 ações, 421
 atividade antiandrogênica, 424
 efeitos adversos, 422
 farmacocinética, 422
 preparados, 421
 usos clínicos, 422q, 683
 Proglumida, 361
 Proguanil
 ação/efeitos, 610-611, 661
 estrutura, 662
 farmacocinética, 662
 usos clínicos
 quimioprofilaxia da malária, 659
 tratamento da malária, 658, 663q
 Pró-hormônio convertases, 231
 Pró-hormônio, 231
 Prolactina, 397-398, 465
 ações, 397
 secreção
 modificação de, 397-398
 regulação de, 397, 397f
 Proliferação, celular, 66-70
 Prometazina, 333t
 ação/efeitos, 555
 interações medicamentosas, 693
 usos clínicos
 antiemese, 366
 insônia, 532
 Pronetolol, 699
 Prontosil, 622
 Pró-opiomelanocortina (POMC), 388, 398
 Propanidida, 168
 Propantelina, 159-160, 369
 Propiltiouracil, 414, 415q
 Propiverina, 358
 Propofol, 495, 496t, 497q
 Proporção da dose, 10
 Propranolol, 257
 ação/efeitos, 182t-184t, 187-188
 controle da enxaqueca, 202t
 e etnia, 689
 eficácia, 13
 ensaios clínicos, 96
 interações medicamentosas, 696
 mecanismo de ação, 255t
 uso no esporte, 712t
 usos clínicos
 dependência de álcool, 607
 distúrbios da tireoide, 415
 Pró-renina, 360
 Prostaciclina (PGI₂), 213-214, 428
 ação/efeitos, 214
 e função renal, 353
 em hemostase e trombose, 296-297
 endotélio vascular, 266
 na inflamação, 214-215
 vasodilatação, 272
 Prostaglandina D₂, 213
 ação/efeitos, 214
 na asma, 338
 na inflamação, 214-215
 Prostaglandina E₁, 213, 429
 Prostaglandina E₂, 213, 428
 ação/efeitos, 214
 e função renal, 353
 endotélio vascular, 266
 na inflamação, 214-215
 Prostaglandina E₃, 213
 Prostaglandina F_{2α}, 213-214, 428
 Prostaglandina G₂, 213, 266
 Prostaglandina H₂, 213, 266
 Prostaglandinas, 212
 ações/efeitos, 428
 e dor, 508-509, 508f
 e função renal, 353
 e síndrome carcinoide, 202
 efeitos adversos, 428
 preparativos, 428
 secreção de ácido gástrico, 362
 Prostanoides, 213-215, 216q
 ação/efeitos, 214
 catabolismo, 213-214
 endotélio vascular, 266
 papel na inflamação, 214-215
 receptores, 214, 215t
 usos clínicos, 216q
 Protamina, sulfato de, 299
 Proteases, 66
 Proteína(s)
 aspectos históricos, 228
 como agentes terapêuticos, 715-716
 como alvos para ligação de fármacos, 6-15

como fármacos, 234-235, 234q, 235t, 716-717
 de fusão, 234-235
 dobramento incorreto, 476, 477q, 477f, 478t
 efeitos dos glicocorticoides, 402-403, 402q
 "fabricadas", 717
 fosforilação, 39-40
 "planejadas", 234-235
 problemas de fabricação, 716-717
 síntese, 610
ver também Peptídeos
 Proteína básica principal, 339
 Proteína básica principal do eosinófilo, 81
 Proteína C, 296-297
 Proteína catiônica de eosinófilos, 81, 339
 Proteína C-reativa, 86, 288
 Proteína de domínio SH2, 39
 Proteína de transferência de colesterol éster (CETP), 286, 288
 Proteína de transferência de fosfolípidos (PLTP), 286
 Proteína(s) G, 9, 30-32
 alvos para, 31t, 32-35
 mutações, 46
 papel da, 30-32, 31f, 31t
 sinalização independente, 37
 Proteína inflamatória de macrófagos (MIP)-1, 209t
 Proteína ligante do elemento de resposta ao AMPc (CREB), 596-597
 Proteína precursora do amiloide, 93, 481-483
 Proteína quimioatraente de monócitos (MCP)-1, 209t
 Proteína quinase A, 35, 238-239
 Proteína quinase ativada por AMP (AMPK), 380
 Proteína quinase ativada por mitógeno (MAP quinase), 32, 34-35, 39
 Proteína quinase B, 39-40, 238-239
 Proteína quinase C, 33-35, 238-239
 Proteína Rb, 67-68
 Proteína sinalizadora do Agouti, 399
 Proteínas adaptadoras, 37
 Proteínas chaperonas, 476
 Proteínas de fase aguda, 86
 Proteínas de fusão, 234-235
 Proteínas de sinalização de reguladores de proteína G (RGS), 37
 Proteínas do substrato do receptor de insulina (IRS), 376
 Proteínas inibidoras de Cdk, 68
 Proteínas ligantes de penicilina, 612, 626
 Proteínas mitocondriais desacopladoras (UCP), 388-390
 Proteínas modificadoras da atividade do receptor (RAMPs), 37
 Proteínas morfogenéticas ósseas (BMPs), 432-433
 Proteínas não acopladas (UCP), 388-390
 Proteínas plasmáticas, 103-105, 105f
 Proteínas quinases, 32
 ver Inibidores de proteínas quinases
 ver tipos específicos
 Proteínas RGS, *ver* Proteínas de sinalização de reguladores da proteína G (RGS)
 Proteoglicanas, 69, 432
 Protirelina, 395-396, 395t, 399q, 410-412
 Proto-oncogenes, 673
 Protozoários, 655, 656t
 interações parasita-hospedeiro, 655
 tratamento *ver* Fármacos antiprotozoários
 Protrombina, 298f
 Provírus, 638-639
 PRRs *ver* Receptores de reconhecimento de padrão (PRRs)

Prurido
 efeitos da histamina, 211
 efeitos dos opioides, 515
 Pseudocolinesterase *ver* Butirilcolinesterase (BuChE)
 Pseudo-hipoparatiroidismo, 692
Pseudomonas aeruginosa, 622, 630
Pseudomonas spp., 623t
 Pseudorreceptores, 640
 Psicodislépticos *ver* Fármacos psicotomiméticos
 Psicoestimulantes *ver* Estimulantes psicomotores
 Psicose por anfetamina, 585-586
 Psicotomiméticos, 446t, 585t, 589-590, 591q, 593t
 Psilocibina, 585t, 589-590, 591q
 dependência, 589
 efeitos adversos, 589
 efeitos farmacológicos, 589
 Psoríase, 700-701
 Puberdade precoce, 692
 Pulmões
 doenças, 337-345 (*ver também* doenças específicas)
 eliminação, via de, 115
 metabolismo de fármacos nos, 117
 ver também Sistema respiratório; *entradas com* Pulmonar
 Purgativos, 368
 Purinas, 204-207, 470-471, 473q
 análogos, 611, 681, 681q
 como mediadores, 204-206, 205q, 205f
 perspectivas para o futuro, 207
 receptores *ver* Receptores de adenosina; Receptores ionotrópicos P2X; Receptores metabotrópicos P2Y
 Púrpura trombocitopênica, 302

Q

Quetiapina
 ação/efeitos, 559
 características, 556t-557t
 usos clínicos, 581-582, 582q
 Quilomícrons, 286
 Quimase, 276
 Quimiocinas, 208, 210
 antagonistas, 345, 644t
 resposta imune inata, 78
 Quimioprolifaxia, malária, 659
 Quimiotaxinas, 78, 80
 Quimioterapia, 609-621
 alvos, 610-615, 616q-617q
 fibras musculares, 616
 membrana, 615-616
 organelas intracelulares, 616
 reações de classe I, 610
 reações de classe II, 610-611
 reações de classe III, 611-615
 base molecular, 609-616, 610q
 histórico, 609
 para câncer *ver* Fármacos anticâncer
 Quinacrina, 490
 Quinagolida, 397-398
 Quinase da miosina de cadeia leve (MLCK), 32, 61
 Quinase de adesão focal, 69
 Quinase do receptor β -adrenérgico (BARK), 35
 Quinases, 39
 inibidores de, 75, 484
 proteínas inibidoras de, 68
 Quinases de receptores acoplados à proteína G (GRKs), 35, 77-78

Quinases dependentes de ciclina (cdks), 66-68, 67f, 75
 Quinidina, 256
 ação/efeitos, 255
 interações medicamentosas, 694
 Quinina
 efeitos adversos, 660-661, 708, 708q
 eliminação, 352-353
 farmacocinética, 661
 usos clínicos, 658, 660-661, 663q
 Quinolonas, 631-632
 efeitos adversos, 632
 espectro antibacteriano, 632
 farmacocinética, 632
 mecanismo de ação, 624t, 632f
 resistência, 620
 usos clínicos, 632, 632q
 Quinupristina, 631q, 633
 Quiralidade, 115

R

(R)-metil-histamina, 211
 Rabeprazol, 363
 Radicais livres, 480
 Radioiodo, 413-414, 415q
 Raf, 39
 Ralfinamida, 522
 Raloxifeno, 420-421, 438-439
 Raltitrexede, 681
 Ramelteona, 471
 RAMPs *ver* Proteínas modificadoras de atividade do receptor (RAMPs)
 Randomização ("aleatorização"), ensaios clínicos, 95
 Randomização estratificada, 95
 Ranibizumabe, 110
 Ranitidina, 363
 RANK (receptor ativador do fator nuclear kappa B), 432-434, 434f
 RANTES, 81, 209t
 Rapamicina *ver* Sirolimo
 Raquitismo, 437
 Ras, 39, 376
 Rasagilina, 488
 Rasburicase, 332
 Ratelgravir, 645, 646q-647q, 647
 Rb hipofosforilado, 67-68
 Reação de conjugação com ácido glucurônico, 117, 117f
 "Reação do queijo", 578, 579q
 Reações cutâneas galvânicas, 532
 Reações hematológicas, 696, 708
 Reações hidrolíticas, 117
 Reações idiossincráticas, 689, 692, 692q, 699
 ver também Reações medicamentosas adversas/efeitos prejudiciais
 Reações medicamentosas adversas/efeitos prejudiciais, 698-709
 classificação, 698-699
 não relacionadas à ação farmacológica dos fármacos, 699
 relacionadas à ação farmacológica dos fármacos, 698-699
 ver também Carcinógenos; Excitotoxicidade; Hipersensibilidade; Reações idiossincráticas; Teratogenicidade; Toxicidade; *fármacos/drogas específicos*
 Reboxetina, 567, 568t-570t, 577
 Receptor ativador do fator nuclear kappa B (RANK), 432-434, 434f
 Receptor de ácido retinoico (RAR), 42
 Receptor de androstano (CAR), 42
 Receptor de formil peptídeo (FPR), 234
 Receptor de hidrocarboneto aromático (Ah), 118

- Receptor de histamina H_1 , 8, 471
 antagonistas, 211, 332-334
 ações farmacológicas, 333
 antiêntese, 365-366
 comparação entre os mais usados, 333t
 farmacocinética, 333-334
 interações medicamentosas, 693
 usos clínicos, 333q
 asma, 342
 emergências alérgicas, 344
 insônia, 532
- Receptor de histamina H_2 , 8, 471
 agonistas, 211
 antagonistas, 211, 332
 efeitos adversos, 363
 farmacocinética, 363
 inibição/neutralização da secreção de ácido gástrico, 362-363
- Receptor de histamina H_3 , 8, 471
 agonistas, 211
 antagonistas, 211, 332
- Receptor de hormônio da tireoide (TR), 42
- Receptor de imidazolina I_1 , 274
- Receptor de inositol trifosfato (IP_3R), 52
- Receptor de lipoproteína de baixa densidade, 7
- Receptor de mineralocorticoide, 407
- Receptor de morte PD-1, 75
- Receptor de rianodina (RyR), 43-44, 52, 692
 contração da musculatura cardíaca, 59-60
 contração da musculatura esquelética, 59
 mutações, 59-60
- Receptor de sulfonilureia (SUR), 44
- Receptor de vitamina D (VDR), 42
- Receptor do fator de necrose tumoral (TNFR), 72
- Receptor farnesioide (ácido biliar) (FXR), 42
- Receptor hepático de oxisterol (LXR), 42
- Receptor xenobiótico (SXR/PXR), 42
- Receptor β_1 -adrenérgico, 174-175
 ação/efeitos, 176t, 184-186
 agonistas, 259
 antagonistas, 174-175
 efeito cardíaco, 251-252
 infrarregulação (*downregulation*), 571
 no SNC, 461-462
- Receptor β_2 -adrenérgico, 174-175
 ação/efeitos, 175, 176t, 181
 mutações, 46
 no SNC, 461-462
- Receptor β_3 -adrenérgico, 174
 ação/efeitos, 176t, 184-186
 agonistas, 392
- Receptor β -adrenérgico, 7, 9f, 143
 ações, 181
 estrutura molecular, 28
 sistema respiratório, 336
 translocação, 16
- Receptor γ ativado por proliferador de peroxissomos (PPAR γ), 381-382
- Receptor(es), 6-7, 20, 21f, 22t
 agonistas *ver* Agonistas
 alteração de, 16
 antagonistas *ver* Antagonistas
 ativação, 8, 8f
 constitutivos, 13
 bloqueio do vínculo receptor-efetor, 15
 classificação, 8
 controle da expressão, 44-45
 de reserva, 8-9, 11, 15
 definição de, 6-7
 e doença, 45-46
 em sistemas fisiológicos, 7
 estrutura molecular, 25-26
 heterogeneidade, 25-26
 histórico dos, 2
 interações medicamentosas, 8-10
 aspectos quantitativos, 17-19
- ionotrópicos *ver* Canais iônicos operados por ligantes
 isolamento e clonagem, 23
 ligação de fármacos a, 8-9, 9f
 ligados a quinases *ver* Receptores ligados a quinases
 metabotrópicos *ver* Receptores acoplados à proteína G
 modelo dos dois estados, 13, 14f
 morte, 71-72
 nucleares *ver* Receptores nucleares ocupados *ver* Ocupação (de receptores)
 órfãos, 23, 40
 proliferação de, 144
 subtipos, 25-26
 tipos de, 23-25
 translocação de, 16
ver também tipos específicos
- Receptor(es) adrenérgico(s)
 ação de fármacos em, 181-190
 características, 176t
 classificação, 174-175, 175q
 polimorfismos, 46
- Receptores acoplados à proteína G, 24, 24f-25f, 24t, 28-37, 30q
 ativação, 477
 constitutivamente ativos, 36
 dessensibilização, 16, 35, 36f
 dimerização, 36
 especificidade do antagonista, 36-37
 estrutura molecular, 28-29
 famílias, 28, 29t
 futuros desenvolvimentos em biologia, 35-37
 glutamato, 450-451, 453t, 455
 modulação pré-sináptica, 144-145
 proteínas RAMPs e RGS, 37
 receptores ativados por proteases, 29, 29f
- Receptores AMPA
 ativação, 477
 efeitos do etanol, 603
 glutamato, 449, 451, 454-455
- Receptores ativados por proliferador de peroxissomos (PPARs), 23, 42, 390
- Receptores ativados por protease (PARs), 29, 29f
- Receptores constitutivamente ativos, 36
- Receptores da dopamina, 464
 antagonistas, 464
 D $_1$, 464-465, 558
 D $_2$, 464, 554, 558
 D $_3$, 464, 558
 D $_4$, 464, 558
 D $_5$, 464, 558
 na doença de Parkinson, 485
 na esquizofrenia, 558-559
- Receptores de 5-hidroxitriptamina (5-HT) $_1$, 196, 198q, 467
 ação de fármacos em, 197t
 agonistas, 197, 201, 469q
 tipo 1A, 559, 571-572
 agonistas
 como ansiolíticos, 538, 538q
 expressão, 538
- Receptores de 5-hidroxitriptamina (5-HT) $_2$, 196, 198q, 467
 ação de fármacos em, 197t
 antagonistas, 197-198, 469q
 tipo 2A, 559
- Receptores de 5-hidroxitriptamina (5-HT) $_3$, 196, 198q, 467
 ação de fármacos em, 197t
 antagonistas, 198, 366-367, 469q, 679, 686
- Receptores de 5-hidroxitriptamina (5-HT) $_4$, 196, 198q, 467
 ação de fármacos em, 197t
 agonistas, 198
- Receptores de 5-hidroxitriptamina (5-HT) $_5$, 196, 197t, 198q, 467
- Receptores de 5-hidroxitriptamina (5-HT) $_6$, 196, 197t, 198q, 467
- Receptores de 5-hidroxitriptamina (5-HT) $_7$, 196, 198q, 467
 ação de fármacos em, 197t
- Receptores de acetilcolina (ACh), 151-154, 468-470
 muscarínicos *ver* Receptores muscarínicos de ACh
 nicotínicos *ver* Receptores nicotínicos de ACh
- Receptores de adenosina, 204, 206t, 471
 antagonistas *ver* Tienopiridinas
 bloqueadores, 205q
- Receptores de estiramento, sistema respiratório, 337
- Receptores de GABA
 ação de fármacos nos, 458
 efeitos do etanol, 602
 estrutura, 456
 farmacologia, 456
- Receptores de glutamato
 agonistas, 455
 antagonistas, 453-455, 523
 moduladores negativos, 453-455
 moduladores positivos, 455
 subtipos, 449-450, 451t, 452f-453f, 453t
- Receptores de irritantes, 337
- Receptores de melanocortina, 398-399
- Receptores de morte celular programada, 70
- Receptores de morte, 71
- Receptores de opioides, 511-512, 513q
 agonistas, 513, 513t
 antagonistas, 513, 513t, 520
 efeitos funcionais, 512t
- Receptores de pirimidina, 204
- Receptores de reconhecimento de padrão (PRRs), 77-78, 79t
- Receptores de tireotropina, 45-46
- Receptores Fas, 72, 639
- Receptores GABA $_A$
 efeito de fármacos antiepiléticos, 545
 efeito dos anestésicos gerais nos, 493-494
 efeitos do etanol, 602
 estrutura, 456
 farmacologia, 456, 457t
 fármacos que atuam nos, 458
 benzodiazepínicos, 533-534, 534f
 locais de ação de fármacos, 452f
 modulação pré-sináptica, 144-145
- Receptores GABA $_B$, 36
 estrutura, 456, 457f
 farmacologia, 456, 457t
 fármacos que atuam nos, 458
- Receptores hepta-helicoidais *ver* Receptores acoplados à proteína G
- Receptores ionotrópicos de glutamato, 449-450
 agonistas, 455
 antagonistas, 453-455
- Receptores ionotrópicos *ver* Canais iônicos dependentes de ligantes
- Receptores ligados a quinases, 24-25, 24f-25f, 24t, 37-40, 38f, 39q
 fosforilação da proteína, 39-40
 mecanismos de cascata, 39-40, 41f
- Receptores metabotrópicos *ver* Receptores acoplados à proteína G
- Receptores muscarínicos da ACh, 34, 141, 153-154, 469
 ações da ACh, 151
 agonistas, 153t, 154, 157-159, 158t, 470
 efeitos, 158-159, 159f, 159t
 relações estrutura-atividade, 157-158
 usos clínicos, 159

- antagonistas, 153t, 154, 159-161, 160t
efeitos dos, 161
usos clínicos, 161, 162q
antiêntese, 366
asma, 340, 342, 342q
doença de Parkinson, 486, 489
incontinência, 358
motilidade gastrointestinal, 369
fármacos que afetam, 157-161
M₁ (neurais), 153, 336
M₂ (cardíacos), 153, 156, 252, 336
M₃ (glandulares/de musculatura lisa), 154, 336
M₄, 154
M₅, 154
na esquizofrenia, 559
sistema respiratório, 336
subtipos, 153, 153t
- Receptores nicotínicos da acetilcolina, 141, 151-153, 469
ações da ACh, 151
agonistas, 151-153, 152t, 162t, 522
antagonistas, 151-153, 152t, 162t, 468-470
dependência de nicotina, 598-599
estrutura, 25, 26f
modulação pré-sináptica, 144-145
subtipos, 151, 152t
- Receptores NMDA
antagonistas, 484q
ativação, 477
características especiais, 450, 452-453
efeitos de anestésicos gerais nos, 494
efeitos do etanol, 603
glutamato, 44, 50-51, 449, 451, 452f-453f, 453-454
na esquizofrenia, 554-555
- Receptores nucleares, 24f-25f, 24t, 25, 40-43, 41f
classificação, 42, 42q
controle da transcrição de genes, 42-43
estrutura de, 40-42
- Receptores órfãos, 40
- Receptores P2X ionotrópicos, 204, 206t, 207, 471, 509
- Receptores P2Y metabotrópicos, 204, 206t, 207, 471
- Receptores semelhantes à NOD, 77-78
- Receptores semelhantes à Toll (TLRs), 37, 78, 79t
- Receptores tirosina quinases (RTKs), 37, 78
- Receptores transmembrana 7 *ver* Receptores acoplados à proteína G
- Receptores vaniloides, 43-44
- Receptores α_1 -adrenérgicos, 174
ação/efeitos, 175, 176t, 181
no SNC, 461-462
- Receptores α_2 -adrenérgicos, 174
ação/efeitos, 176t, 181, 184-186
infrarregulação (*downregulation*), 571
no SNC, 461-462
vasodilatação, 274
- Receptores α -adrenérgicos, 143, 181
- Recompensa, vias de, 594-595
- Reconhecimento do patógeno, 77-82
- Reflexo de Straub (reflexo da cauda), 515
- Reforço positivo, 594
- Refratariedade, 15
- Regeneração, 73-74
- Regulação do peso corporal
circuitos neurológicos que controlam, 388-389
papel dos hormônios na, 385-388, 386f-387f
- Regulador de condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR), 64, 719t
- Relação de doses agonistas, 19
- Relação Normalizada Internacional (INR), 301
- Remacemida, 453-454
- Remifentanila, 510, 517, 518t-519t, 519
- Remoxiprida, 558
- Renina, 347
inibidores, 274, 274t
- Repaglinida, 381
- Reposição de fluidos
choque, 281
diarreia, 369
- Repouso, células em, 53-54, 54f
- Reserpina, 177, 190
ação/efeitos, 182t-184t, 193q, 554
e anfetaminas, 584-585
e doença de Parkinson, 485
usos clínicos
hipertensão, 277
motilidade gastrointestinal, 369
- Resinas ligantes de ácido biliar, 290, 291q
- Resistência a fármacos, 15
ver também medicamentos específicos;
microrganismos específicos
- Resistência a múltiplos fármacos (*multidrug resistance*, MDR), 617-618, 620q
reversão da, 687
transportadores, 21-23
- Resistência de enterococos, 620
- Resolvinas, 217
- Respiração, 336-337
controle da respiração, 336
fisiologia da, 336-337
glândulas, 336-337
receptores sensitivos, 337
regulação da musculatura, 336-337
vasos sanguíneos, 336-337
vias aferentes, 337
vias eferentes, 336-337
- Resposta humoral, 84-86
- Resposta imune
adquirida/adaptativa *ver* Resposta imune (adquirida) adaptativa
adversos, 87
apoptose e, 70
inata *ver* Resposta imune inata
subversão pelos vírus, 640
- Resposta imune adquirida *ver* Resposta imune (adquirida) adaptativa
- Resposta imune (adquirida) adaptativa, 77, 82-86, 82q
fase de indução, 82-84, 83f
fase efetora, 83f, 84-86
mediada por anticorpos (humoral), 84-86
mediada por células, 86
- Resposta imune inata, 77-82
eventos celulares, 80-82
eventos vasculares, 78-80
reconhecimento do patógeno, 77-82
- Resposta imune mediada por células, 86
- Resposta inflamatória, 77, 77q
- Resposta máxima, 9-10
- Resposta mediada por anticorpos (humoral), 84-86
- Resposta tríplice, 211
- Resultados clínicos, 96
- Reteplase, 307
- Retigabina, 522, 550
- Retinoides, 704t, 706
- Retroalimentação (*feedback*) autoinibitória, 144, 178, 178f
- Retrovírus, 613, 640q
replicação, 638-639
vetores genéticos, 719, 720f
- Rho A/Rho quinase, 32, 34
- Rianodina, 52
- Ribonucleotídeo redutase, 317
- Ribossomos, 610
- Rickettsiae*, 623t, 628-629
- Rifabutina
interações medicamentosas, 426
usos clínicos, 634
- Rifamicina, 613
- Rifampicina, 613, 622
ação/efeitos, 634
efeitos adversos, 635
eliminação, 119
farmacocinética, 634-635
indução de enzimas microssômicas, 118
interações medicamentosas, 342, 426, 430, 635, 652, 694-695, 695f
resistência, 619
uso clínico
hanseníase, 635-636, 636q
tuberculose, 634-635
- Riluzol, 478, 582
- Rim(ns), 347-359
ação de fármacos em *ver* Diuréticos
depuração (*clearance*) renal, 121
difusão pelos túbulos renais, 120, 120t
efeitos da anfotericina no, 651
efeitos de fármacos anti-inflamatórios não esteroideais, 322-323
efeitos do hormônio antidiurético, 399-400
eliminação, via de, 115, 119-121
moléculas orgânicas, 352-353, 357
equilíbrio ácido-básico, 352
filtração glomerular, 120
função renal, 347
prostaglandinas e, 353
função tubular, 349-352, 352q
insuficiência, fármacos utilizados para, 357-358
néfron, 347-353
aparelho justaglomerular, 347, 348f
diuréticos que agem diretamente nas células do, 353-356
filtração glomerular, 347-349
suprimento sanguíneo, 347, 348f
peptídeos natriuréticos, 353
secreção tubular, 120, 120t
toxicidade *ver* Nefrotoxicidade
- Rimantadina, 645
- Rimonabato, 225-226
ações/efeitos, 473
usos clínicos, 392-393
- Risco, ensaios clínicos, 97-98
- Risedronato, 438
- Risperidona, 555
ação/efeitos, 559
características, 556t-557t
eficácia clínica, 563
usos clínicos, 562q
ansiedade, 532
distúrbio bipolar, 581-582, 582q
- Ritalina *ver* Metilfenidato
- Ritmo reentrante, 248, 248f
- Ritodrina, 182t-184t, 428, 429q
- Ritonavir, 430, 643
- Rituximabe, 330, 331t, 334, 684, 685q
- Rivaroxabana, 300
- Rivastigmina, 483, 484q, 484t
- Rizatriptana, 202t
- RNA
síntese, 612-615
tipos de, 612
tradução, 132-133
- RNA mensageiro (RNAm), 132-133, 229
splicing, 25-26
- RNA polimerase, 638
inibição, 613
- Ro64-6198, 513t
- Rodopsina, 28
- Rofecoxibe, 323, 698-699
- Rolipram, 32

Ropinirol, 488
 Ropivacaína, 528
 Rosiglitazona, 381-382, 390
 Rosuvastatina, 289
 Rotenona, 486
 Rotigotina, 488
 "Roubo vascular", 260
 Rubéola, 704-705
 Rubor, 291
 Ruboxistaurina, 383
 Rufinamida, 550
 propriedades, 544t-545t
 usos clínicos, 543
 Rupatidina, 217
 RXR, 40

S

Sacral, emergência, 141
 Sais de alumínio, 364
 Sais de cálcio, 439-440, 440q
 Sais de magnésio, 364
 Salbutamol, 428
 ação/efeitos, 182t-184t
 interações medicamentosas, 693
 uso no esporte, 712t
 usos clínicos
 asma, 341, 341q, 343
 doença pulmonar obstrutiva crônica, 345
 hipercalcemia, 358
 Salcatonina, 439, 439q
 Salicilato(s), 324
 cinética de saturação, 128
 deficiência de acetilação, 134-135
 eliminação, 352-353
 interações medicamentosas, 694
 ver também Aspirina
 Salicilismo, 324
 Salivação
 efeitos de agonistas muscarínicos, 158
 efeitos de antagonistas muscarínicos, 161
 Salmeterol
 ação/efeitos, 182t-184t
 usos clínicos
 asma, 340-341, 341q
 doença pulmonar obstrutiva crônica, 345
Salmonella spp., 369, 623t
Salmonella typhimurium, 703, 704q
 Salvinorina A, 585t, 589-590
 Sangramento *ver* Hemorragia
 Sangue
 coagulação *ver* Coagulação
 fluxo sanguíneo, 265
 hidroxitriptamina no 5-, 194
 reações *ver* Reações hematológicas
 sistema hematopoiético, 309
 Saquinavir, 643, 646q
 Sarafotoxina S6c, 268-269
 Sarna (escabiose), 489-490
 "Sartanas" (antagonistas do receptor AT₁ da angiotensina)
 usos clínicos, 276q
 vasodilatação, 276
 Sativex, 522
 Saxitoxina, 530
 SB 612111, 513t
Scandinavian Simvastatin Survival Study, 289
Schistosoma haematobium, 668
Schistosoma japonicum, 668
Schistosoma mansoni, 668
 Secreção brônquica
 efeitos de agonistas muscarínicos, 158
 efeitos de antagonistas muscarínicos, 161
 Secreção de polipeptídeos pancreáticos, 372

Sedativos, 446t
 Sede, 399
 Segundos mensageiros, 52
 Segurança de fármacos, 698
 Selegilina, 486, 488, 577-578
 Senna, 368, 670
 Sensação térmica, 507-508, 508t
 Seps, 243
 Serina/treonina quinases, 37
 Sermorelina, 395, 395t, 399q
 Serotonina *ver* 5-hidroxitriptamina (5-HT)
 Sertindol
 ação/efeitos, 560
 características, 556t-557t
 Sertralina, 567, 568t-570t, 573-574
 Sertürner, Friedrich, 1-2
 Sevelâmer, 358
 Sevoflurano, 497, 500, 501q
 características, 498t
 indução e recuperação, 499
 metabolismo, 500
 Shift despolarizante paroxístico (PDS), 542-543, 542f
Shigella, 369, 623t
 Sibutramina
 efeitos adversos, 392
 estilo de vida, 711t
 farmacocinética, 392
 usos clínicos, 391-392, 581
 Sildenafil, 32, 240, 429-430
 estilo de vida, 710, 711t, 713q
 interações medicamentosas, 693
 usos clínicos, 711t
 Silenciamento gênico, 639-640
 Simeticona, 364
 Sinalização química
 em via nociceptiva, 507-509
 no sistema nervoso central, 442-443, 443f
 Sinapse
 colinérgica
 efeito de anticolinesterásicos, 170
 eventos elétricos, 156-157, 156f
 ganglionar, 156, 156f
 Sinapse ganglionar, 156, 156f
 Sinaptobrevina, 63
 Sinaptotagmina, 63
 Sinaptotaxina, 63
 Síndrome alcoólica fetal (FAS), 604
 Síndrome carcinoide, 202-203
 Síndrome da angústia respiratória, 242, 345
 Síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) *ver* HIV/AIDS
 Síndrome da secreção inapropriada de ADH (SIADH), 399-400
 Síndrome de abstinência, 516, 595
 Síndrome de abstinência/retirada, 595-597
 Síndrome de Conn, 401, 406-407
 Síndrome de Cushing, 401-403, 405f
 Síndrome de Prader-Willi, 388
 Síndrome de Reye, 324
 Síndrome de Stevens Johnson, 135, 707-708
 Síndrome de Turner, 397
 Síndrome de Ward-Romano, 256
 Síndrome de Wolff-Parkinson-White, 258
 Síndrome de Zollinger-Ellison, 362
 Síndrome do "viciado congelado", 486
 Síndrome do bebê cinzento, 630, 690-691
 Síndrome do intestino irritável, 369-370
 Síndrome do QT longo, 59, 256
 Síndrome do restaurante chinês, 477
 Síndrome maligna antipsicótica, 561
 Síndrome nefrótica, 354
 e responsividade/eficácia do fármaco, 691
 Síndrome serotoninéica, 574
 Síntese de ácidos nucleicos, 612-615
 inibição, 612
 Sinucleína α -, 486

Sinucleína, 93, 485
 Sinvastatina, 289
 Sirolimo, 113, 329, 727-728
 Sistema biliar
 eliminação, 119
 medicamentos que afetam, 370
 Sistema cardiovascular
 adenosina e, 205
 doença, geneterapia para, 723
 efeitos da histamina, 211
 efeitos de agonistas muscarínicos, 158
 efeitos de anestésicos gerais no, 494-495
 efeitos de anestésicos locais, 528
 efeitos de antagonistas de receptores β -adrenérgicos, 189
 efeitos de antagonistas muscarínicos, 161, 163q
 efeitos de fármacos anti-inflamatórios não esteroidais, 323
 efeitos de glicocorticoides, 402q
 efeitos de leucotrienos, 216
 efeitos de prostanoídes, 216q
 efeitos do etanol, 603
 ver também Coração; Sistema vascular
 Sistema de expressão induzível, 721
 Sistema do citocromo P450, *ver* Sistema P450 de mono-oxigenases
 Sistema do complemento
 anticorpos e, 85
 resposta imune inata, 78-79, 80f
 Sistema endócrino
 efeitos de fármacos antipsicóticos, 560
 efeitos do etanol, 603
 ver também Sistema neuroendócrino
 Sistema fibrinolítico, 78-80, 80f
 Sistema hematopoiético, 309
 Sistema imunológico
 efeitos de glicocorticoides, 402q, 404-405
 helmintos, 671
 mediadores, 229
 Sistema motor, 464-465
 Sistema musculoesquelético, efeitos dos glicocorticoides, 402q, 406
 Sistema nervoso
 efeitos de anestésicos gerais no, 494
 papel na inflamação, 86-87
 peptídeos no, 229-231
 ver também Sistema nervoso autônomo; Sistema nervoso central; Sistema neuroendócrino
 Sistema nervoso autônomo
 anatomia básica e fisiologia, 140-141, 140f, 143q
 mediadores químicos em, 139-150
 papel na inflamação, 86-87
 principais efeitos do, 142t
 sistema respiratório, 336-337
 transmissores no, 141-143, 143q
 ver também Sistema nervoso entérico; Sistema nervoso parassimpático; Sistema nervoso simpático
 Sistema nervoso central
 ação de fármacos, 445-446, 445q, 446t
 adenosina no, 206
 aminas simpatomiméticas no, 191
 efeitos da 5-hidroxitriptamina no, 195
 efeitos da histamina no, 211
 efeitos da monoamino-oxidase no, 179
 efeitos da nicotina no, 598
 efeitos das quinolonas no, 632
 efeitos de ação indireta
 efeitos de anestésicos locais em, 528
 efeitos de antagonistas muscarínicos no, 161, 163q
 efeitos de anticolinesterásicos no, 171
 efeitos de anti-histamínicos no, 333
 efeitos de glicocorticoides no, 406

efeitos de opioides no, 514-515
 efeitos do etanol no, 602-603
 efeitos do tetra-hidrocanabinol no, 221
 hidroxitriptamina no 5-, 194
 papel na inflamação, 86
 regulação do peso corporal, 388
 sinalização química, 442-443, 443f
 transmissão química em, 442-447, 444q
 (ver também Neurotransmissão)
 Sistema nervoso entérico, 140-141, 360
 Sistema nervoso parassimpático, 140-141
 controle cardíaco, 252
 sistema respiratório, 336-337
 Sistema nervoso simpático, 140-141
 controle do coração, 251-252
 liberação de insulina, 374
 papel no controle do gasto energético, 388-389
 sistema respiratório, 337
 Sistema neuroendócrino
 efeitos da dopamina no, 465-466
 mediadores, 228
 papel na inflamação, 86
 teoria monoaminérgica da depressão, 565
 Sistema renina-angiotensina, 270-271, 270f
 Sistema renina-angiotensina-aldosterona, 271, 273-274, 274t
 inibição, 280
 Sistema reprodutor, 417-431
 controle endócrino do, 417-420
 feminino, controle neuro-hormonal, 417-418, 418f, 419q
 masculino, controle neuro-hormonal, 418-419, 419f, 423q
 medicamentos que afetam, 420-425
 Sistema respiratório, 336-346
 efeitos de anestésicos gerais no, 494-495
 efeitos de antagonistas muscarínicos, 163q
 efeitos de leucotrienos, 216-217
 efeitos de opioides, 514-515
 fisiologia da respiração, 336-337
 Sistema tuberoinfundibular ver Via dopaminérgica túbero-hipofisária
 Sistema vascular, 265-284
 endotélio, 266-269, 266f
 endotelina, 267-269
 na angiogênese, 267
 na hemostase e trombose, 296-297
 estrutura, 265-266
 função, 265-266
 musculatura lisa (ver também Fármacos vasoconstritores; Fármacos vasodilatadores)
 relaxamento, 280
 tônus, 266-271
 Sistemas de administração, 111-113
 Sistemas de cininas, 78-80, 80f
 Sitagliptina, 382
 S-metil-L-tiocitrulina, 242
 SNAREs, 63
 S-nitrosoacetilpenicilamina (SNAP), 240
 S-nitrosoglutathione (SNOG), 240, 242
 Sódio (íons)
 excitação e, 54
 transporte, 64
 renal, 349-350
 Solventes, 593t
 Somatomedinas, 396
 Somatorrelina, 395, 395t
 Somatostatina, 235t, 377, 394-395, 399q, 412
 análogos, 683
 efeitos adversos, 395
 secreção de ácido gástrico, 362
 secreção, 372
 usos clínicos, 522
 Somatotrofina, 396-397
 Somatótrofos, 394

Somatropina, 399q
 Sono
 e benzodiazepínicos, 534-535
 efeitos da 5-hidroxitriptamina, 468
 Sorafenibe, 684, 685q
 Sotalol, 257
 ação/efeitos, 256
 estereosseletividade, 117
 mecanismo de ação, 255t
 usos clínicos, 257q
 Speed ver Anfetamina(s)
 Splicing gênico, 232
 Sprays (aerossóis) nasais, 109
 Staphylococci, 618, 623t
 resistência, 619-620
 Staphylococcus aureus resistente à meticilina (MRSA), 617, 620
 Staphylococcus aureus, 611-612
 resistência, 619-620
 Stat, 39
 Stents, 113
 Sterculia, 368
 Stim1, 51
 Streptomyces, 627-629, 650
 Strongyloides stercoralis, 668
 Substância cinzenta periaquedutal (PAG), 505-506
 Substância da reação lenta da anafilaxia (SRS-A), 215
 Substância gelatinosa (SG), 506
 Substância negra, 464
 Substância P, 219, 504-505
 e síndrome carcinoide, 202
 facilitação central, 505
 modulação pós-sináptica, 145
 sistema respiratório, 337
 transmissão NANC, 145, 148t
 via nociceptiva, 509
 vômitos, 365
 Succinato ferroso, 311
 Succinil-CoA, 313
 Suco de toranja, 117, 430
 Sucralfato
 efeitos adversos, 365
 proteção da mucosa gástrica, 365
 Sufentanila, 510, 519
 Sugamadex, 166, 167q
 Suicídio e antidepressivos, 580
 Sulconazol, 652
 Sulfadiazina, 622, 666
 Sulfadoxina, 611, 661-662, 663q
 Sulfametoxazol, 622, 626q
 Sulfanilamida, 622-623
 Sulfapiridina, 327-328, 370
 Sulfassalazina, 327-328, 622
 inibição da secreção de uratos, 357
 usos clínicos, 370, 625q
 Sulfatação, 228
 Sulfato de magnésio, 368
 Sulfato ferroso, 311
 Sulfeto de hidrogênio (ácido sulfídrico), 267
 Sulfidril, modificação de grupos, 700
 Sulfinpirazona, 332
 ação, 357
 ensaios clínicos, 97
 interações medicamentosas, 325
 Sulfonamidas, 327-328, 356-357, 622-623
 ação/efeitos, 610, 661
 descoberta de, 2
 efeitos adversos, 623, 708
 farmacocinética, 623
 interações medicamentosas, 693-694
 ligação, 105
 mecanismo de ação, 622-623, 624t
 metabolismo, 135
 que interferem com ação do folato, 626q
 resistência, 619
 usos clínicos, 625q

Sulfonas, 661
 Sulfonilureias, 58, 380-381, 380t
 dependente de canal, 20-21
 efeitos adversos, 381
 farmacocinética, 381
 interações medicamentosas, 381
 mecanismo de ação, 380
 receptor (SUR), 44
 usos clínicos, 381, 383
 Sulindaco, 319t, 322
 Sulpirida
 ação/efeitos, 558
 características, 556t-557t
 usos clínicos, 562
 Sumatriptano, 196, 468, 469q
 controle da enxaqueca, 202t
 vasoconstrição, 271
 Sunitinibe, 684
 Suor
 efeitos de agonistas muscarínicos, 158
 efeitos de antagonistas muscarínicos, 161
 eliminação via, 115
 Superfusão em cascata, 89, 91f
 Superóxido dismutase (SOD), 480
 Supersensibilidade de desnervação, 8-9, 143-144
 Supressão de inibição induzida por despolarização (DSI), 225
 Supressão do apetite, 586
 Suramina, 207
 efeitos adversos, 665
 usos clínicos, 665
 Surfactantes, 345
 Survivina, 74-75
 Suxametônio, 156-157, 166, 167q, 168
 características, 165t
 efeito da genética sobre, 692q
 efeitos adversos, 166-167, 167f
 farmacocinética, 165
 reações idiossincráticas, 692
 sensibilidade, 133-134

T

Tabaco
 estilo de vida, 711t
 ver também Nicotina; Tabagismo
 Tabagismo, 598q
 consumo anual de cigarros, 598f
 efeitos do, 598-599
 efeitos periféricos, 598
 no sistema nervoso central, 598
 nocivo, 600-601, 601q
 emprego de fármacos para o abandono, 601-602
 síndrome de abstinência, 599
 Tacrina, 483, 484t
 Tacrolimo, 329-330
 Tadalafila, 240, 429
 Taenia saginata, 668
 Taenia solium, 668, 670
 Tafenoquina, 659, 662
 Talassemia, 311
 Talidomida, 685, 704-706, 704t
 Tamanho da partícula e absorção intestinal, 106-107
 Tamoxifeno, 286
 ação antiestrogênica, 420-421
 e CYP2D6, 136
 e dislipidemia, 288
 usos clínicos, 683, 684q
 Tansulosina, 424
 ação/efeitos, 182t-184t, 187
 usos clínicos, 358
 Tapsigarina, 51-52

- Taquicardia, 247
 efeitos de agonistas dos receptores β_2 -adrenérgicos, 341
 induzida por atropina, 161
 Taquicardia supraventricular (SVT), 247-248
 Taquicardia ventricular, 247-248
 Taquifilaxia, 15-16
 Tau, 483
 Taurina, 713
 Taxanas, 682
 Tecido adiposo, 388-389
 Tegafur, 681
 Tegaserode, 198, 368-369
 Teicoplanina, 633
 Telbivudina, 643
 Telcagepanto, 200
 Telitromicina, 631
 Telófase, 68
 Telomerase, 674-675, 687
 Temazepam, 538q
 características, 533t
 usos clínicos, 532
 Temocilina, 627
 Temozolomida, 679
 Tempo de protrombina (TP), 301
 Tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA), 299
 Tendências, 95
 Tênia, 668, 670
 Tenofovir, 643
 Tenoxicam, 319t
 Teofilina, 205q, 258
 ação/efeitos, 588
 efeitos adversos, 341
 farmacocinética, 342
 interações medicamentosas, 342, 365, 631-632
 mecanismo de ação, 341
 usos clínicos
 asma, 205-206, 340-341, 341q
 doença pulmonar obstrutiva crônica, 345
ver também Aminofilina
 Teoria celular, 1
 Teoria monoaminérgica da depressão, 564-566, 567q
 efeitos tróficos, 565-566
 evidências que sustentam, 568t-570t
 mecanismos neuroendócrinos, 565
 neuroplasticidade, 565-566
 Terapia antirretroviral altamente ativa (HAART), 646-647, 647q
 Terapia de reposição hormonal (TRH), 422
 Terapia eletroconvulsiva (ECT), 579-580
 Terapia gênica, 715, 718-721
 administração, 718-721, 719t, 721q
 vetores não virais, 720-721
 DNA plasmidial, 720-721
 lipossomos, 720
 microesferas, 720
 vetores virais, 719-720
 adenovírus, 719-720
 retrovírus, 719, 720f
 aplicações, 722-724
 câncer, 722-723, 723q
 defeitos de gene único, 722
 doença cardiovascular, 723
 doença infecciosa, 723
 outras abordagens baseadas em genes, 723-724
 controle da expressão genética, 721, 721q
 definição, 716q
 fármacos anti-câncer, 687
 possibilidades de utilização, 716q
 questões de segurança, 721-722, 722q
 Teratogenicidade da acitretina, 706
 Teratogenicidade, 704-707, 704t, 707q
 anticoagulantes, 302
 fármacos anticâncer, 676
 mecanismo de, 705
 natureza do efeito dos fármacos, 705t
 teratógenos humanos definidos e prováveis, 705-706
 testes de potencial genotóxico, 707
 testes para, 705
ver também medicamentos específicos
 Terazosina, 424
 Terbinafina, 653
 Terbutalina
 ação/efeitos, 182t-184t
 usos clínicos, 341
 Teriparatida, 439
 Terlipressina, 400, 400q
 Terminações nervosas
 efeitos da 5-hidroxitriptamina nas, 195
 efeitos de agonistas dos receptores adrenérgicos, 181
 efeitos dos receptores adrenérgicos, 176t
 nociceptivas, 507-509
 pré-sinápticas *ver* Terminações pré-sinápticas
 Terminações nervosas nociceptivas
 quimiossensibilidade, 507-509
 Terminações pré-sinápticas, 144
 Termogênese, 388
 Teste de Ames, 703
 Teste de supressão da dexametasona, 398, 406, 565
 Testes de potencial genotóxico, 707
 Testes genéticos
 combinados (metabolismo e alvo), 137
 HLA, 135
 relacionado ao alvo de fármacos, 137
 relacionados ao metabolismo de fármacos, 135-137
 Testes genéticos de HLA, 135
 Testes neuropsicológicos, 532
 Testosterona, 418-419
 administração, 109, 423
 farmacocinética, 423
 síntese, 422-423
 Tetrabenazina, 136-137, 489
 Tetracaína, 527t
 Tetraciclina(s), 628-629
 absorção, 108
 ação/efeitos, 631q
 efeitos adversos, 629, 704t
 espectro antibacteriano, 628-629
 farmacocinética, 629
 fracionamento em gordura/tecidos, 106
 interações medicamentosas, 365, 693
 mecanismo de ação, 624t, 628
 resistência, 619
 teratogenicidade, 704t
 usos clínicos, 629q
 Tetracosactida, 398
 Tetraetilamônio, 172
 Tetra-hidrobipterina (H4B), 237
 Tetra-hidrocanabinol (THC), 221-222, 222f, 551, 585t, 589, 710
 Tetra-hidrofolato, 312-313, 610-611, 680
 Tetra-hidrogestrinona (THG), 711-713
 Tetrodotoxina, 56, 530
 Tiabendazol, 669-670
 Tiagabina, 456, 549
 ação/efeitos, 545
 propriedades, 544t-545t
 usos clínicos
 ansiedade, 532
 epilepsia, 543
 Tiamina, deficiência de, 604
 Tiazolidinadionas, 381-382, 383q
 e obesidade, 390
 efeitos adversos, 382
 efeitos, 381
 farmacocinética, 382
 mecanismo de ação, 381-382
 receptores nucleares, 42
 usos clínicos, 382-383
 Tibolona, 422
 Ticarcilina, 627, 627q
 Ticlopidina, 206, 304
 Tienopiridinas, 304-305
 efeitos adversos, 304
 farmacocinética, 304
 usos clínicos, 304-305
 Tigeciclina, 628
 Timidilato, 680f
 Timolol, 109
 Timpranavir, 643
 TIMPS (inibidores teciduais de metaloproteínas), 70
 Tinea, 649
 Tinidazol, 664, 664q
 usos clínicos
 giardíase, 666
 tricomoniase, 666
 Tioconazol, 652
 Tioguanina, 611, 681
 Tiopental, 105, 492, 495-496, 496t, 497q
 Tioperamida, 211, 363t
 Tiopurinas, 135
 Tiopurina-S-metiltransferase (TPMT), 136
 Tiotepa, 679
 Tiotrópio, usos clínicos
 asma, 342
 doença pulmonar obstrutiva crônica, 345
 Tioureilenos, 414, 415q
 efeitos adversos, 414
 farmacocinética, 414
 mecanismo de ação, 414
 Tiramina, 191, 578, 586
 ação/efeitos, 182t-184t, 193q
 interações medicamentosas, 693
 Tireoglobulina, 410
 Tireoide, 410-416, 413q
 ácinos, 410
 distúrbios, 413-415, 415q
 folículo, 410
 hormônios *ver* Hormônios da tireoide
 regulação da função, 410-412
 Tireoidite de Hashimoto, 413
 Tireoperoxidase, 410
 Tireotoxicose *ver* Hipertireoidismo
 Tireotrofina, 399q
 Tireotrofos, 394
 Tireoxina (T_4), 410
 absorção, 108
 ações, 412
 metabolismo ósseo e remodelamento, 437
 metabolismo, 412-413
 transporte, 412-413
 usos clínicos, 415, 415q
 Tirofibana, 305
 Tirosina hidroxilase, 175-177, 554
 Tirosina, 512
 resíduos, iodação, 410, 411f
 Tizanidina, 551
 Tobramicina, 630
 Toclizumabe, 334
 Tocoferol α -, 480
 Tolazolina, 11-13, 12f
 Tolbutamida, 104, 380, 380t
 Tolerância, 15, 595-597
 mecanismos de, 595-597
ver também medicamentos específicos
 Tolterodina, 159-160, 358
 Tolvaptana, 280
 Tomografia por emissão de pósitrons (PET), 9

- Tonabersate, 550
 Topiramato, 549
 ação/efeitos, 543
 na gravidez, 551
 propriedades, 544t-545t
 usos clínicos
 dependência de álcool, 607
 dependência de etanol, 605q
 distúrbio bipolar, 582
 dor neuropática, 521
 epilepsia, 543
 Topoisomerase, 631-632, 632q
 Topoisomerase II, 612, 681
 Topotecana, 682
 Torcetrapibe, 288
 Toremifeno, 683
 Tormenta tireoidiana, 415
 Torsade de pointes, 256-257
 Tosse, 345
 depressão do reflexo, efeitos de opioides, 515
 tratamento, 345
 Toxicidade, 699-707
 ensaio de, 699-707, 728
 interações covalentes, 700
 interações não covalentes, 700
 lesão e morte celular, 700-702
 tipos de, 699q (*ver também tipos específicos p.ex. Nefrotoxicidade*)
 Toxina botulínica, 167, 167q, 458
 estilo de vida, 711t
 potência, 167-168
 usos clínicos, 168, 522
 Toxina colérica, 30-32
 Toxina pertussis, 30-32
 Toxina tetânica, 458
 Toxinas α -, 23
 Toxocariase, 669
 Toxoplasma gondii, 655, 666
 Toxoplasmosse, 666
 TRAIL, 72
 Tramadol, 518t-519t, 520
 Tranilcipromina, 567, 568t-570t, 577-578, 579q
 Tranquilizantes *ver* Fármacos antipsicóticos; Ansiolíticos; Sedativos
 Transcobalaminas, 313
 Transcriptase reversa, enzima, 638-639
 Transcrito regulado por cocaína e anfetamina (CART), 388
 Transferrina, 311
 Transmissão colinérgica, 139, 151-173
 efeitos de medicamentos sobre, 157-172
 eventos elétricos, 156-157, 156f
 fármacos que aumentam a, 168-172
 fisiologia da, 154-157, 155f
 Transmissão não adrenérgica, não colinérgica (NANC), 145, 148t
 óxido nítrico, 241
 sistema respiratório, 336
 Transmissão noradrenérgica, 174-193, 180q
 ação de fármacos em, 181-192, 182t-184t
 fisiologia, 175-179
 Transmissores lentos, 62-63, 63f
 Transmissores rápidos, 62-63, 63f
 Transplante neural, 489
 Transportador da captação de serotonina (SERT), 195, 203
 Transportador de monoamina extraneuronal (EMT), 178-179, 179t, 192
 Transportador de norepinefrina (NET), 178-179, 179t
 inibição, 192
 Transportador vesicular monoamino (VMAT), 177-179, 179t
 Transportadores, 21-23, 21f, 22t
 Transportadores ABC, 21-23
 Transportadores de ânions orgânicos (OATs), 101-103, 119-120, 120t
 Transportadores de carreador de soluto (SLC), 101
 Transportadores de cassete ligante de ATP (ABC), 101
 Transportadores de cátions orgânicos (OCTs), 101-103, 104f-105f, 119-120, 120t
 Transportadores de membrana, 148-149
 Transportadores vesiculares, 148-149
 Transporte
 epitelização, 63-64, 64q, 64f
 fármacos através de barreiras celulares, 99-103, 100f
 mediado por carregador, 101-103
 neurotransmissores, 147-149
 Transporte de cloretos, 64, 349
 Transporte de íons hidrogênio, 349, 352
 Transporte iônico, epitelial, 63-64, 64q, 64f
 Transporte mediado por carregadores, 101-103
 Transposons, 617
 Transtorno de ansiedade social, 531
 Transtorno de déficit de atenção com hiperatividade (ADHD), 586
 Transtorno de estresse pós-traumático, 531
 Transtorno de/Síndrome do pânico, 531
 Transtorno obsessivo-compulsivo, 531
 Transtornos psiquiátricos, 442
 Trastuzumabe, 685q, 717, 718t, 730
 e HER2, 137
 usos clínicos, 684
 Tratamento com anti-IgE, 343
 Tratamento da insônia *ver* Fármacos hipnóticos
 Trato gastrointestinal, 360-371
 absorção de fármacos no, 106-108
 controle hormonal, 360
 controle neuronal, 360
 efeito de fármacos anti-inflamatórios não esteroidais, 322, 322f
 efeitos da 5-hidroxitriptamina no, 195
 efeitos da histamina, 211
 efeitos de antagonistas muscarínicos, 161, 163q
 efeitos de opioides, 515
 efeitos do etanol, 603
 histamina no, 211
 motilidade *ver* Motilidade, mucosa gastrointestinal, fármacos que protegem, 365
 secreção gástrica *ver* Ácido gástrico, secreção
 toxicidade de fármacos anticâncer, 676
 Trato hipotalâmico-hipofisário, 399
 Trato urinário, distúrbios do, 358
 Trazodona, 567, 568t-570t, 577, 579q
 Tremor, 341, 485
 Treossulfano, 679
 Treponema pallidum, 627
 Treponema spp., 623t
 Tretinoína, 685
 Tríade de Virchow, 294
 Triancinolona, 401t
 Triantereno, 356
 efeitos adversos, 356
 eliminação, 352-353
 farmacocinética, 356
 Triazolam
 características, 533t
 efeitos adversos, 537
 usos clínicos, 534
 Tribavirina, 646
 Trichinella spiralis, 668-669
 Trichomonas vaginalis, 666
 Trichophyton, 649, 650t
 Trichuris trichiura, 668
 Tricomoníase, 666
 Trifluoperazina, 367
 Trifluoracetilcloreto, 708
 Triglicerídeos, 286, 290
 Tri-iodotironina (T_3), 410
 ações, 412
 metabolismo, 412-413
 transporte, 412-413
 usos clínicos, 415, 415q
 Trilostano, 402, 683
 Trimetadiona, 548
 Trimetafano, 163
 Trimetoprim, 616q, 622, 625
 ação/efeitos, 610-611
 efeitos adversos, 625
 estrutura, 661
 farmacocinética, 625
 interações medicamentosas, 693
 mecanismo de ação, 625
 que interferem com ação do folato, 626q
 resistência, 619
 usos clínicos, 626q
 ver também Cotrimoxazol
 Trinitrato de glicerila (GTN), 242
 administração, 108
 farmacocinética, 261
 usos clínicos
 angina, 259
 dor de cálculo biliar, 370
 insuficiência cardíaca, 280
 Tripanossomíase, 664-665
 Triptanos, 201, 202t, 469q
 Triptofano hidroxilase, 194, 466-467
 Triptofano, 194, 466-467
 Triptorrelina, 683
 Trissilicato de magnésio, 364
 Trofozoítos, 657, 664
 Troglitazona, 381
 Trombina, 29, 79-80, 294
 inibidores diretos, 300
 papel na coagulação, 295-296
 Trombo, 294, 295f
 Trombo arterial, 294, 295f
 Trombo venoso, 294
 Trombocitopenia, 708
 Trombocitopenia induzida por heparina (HIT), 299-300
 Tromboembolismo, 426
 Trombofilia, 294
 Trombólise *ver* Fibrinólise
 Trombomodulina, 296-297
 Trombopoetina, 314-315
 Trombose, 286, 296q, 298-302
 definição, 294
 efeitos adversos da heparina, 299
 endotélio vascular na, 296-297
 tratamento, 298-302
 Trombospondina, 69
 Tromboxano A_2 , 213-214
 ação/efeitos, 214
 inibição, 303-304
 na inflamação, 214
 Tromboxanos, 212
 Tropicamida, 159-160
 Tropisetrona, 366-367
 Troponina
 contração muscular, 59
 infarto do miocárdio, 253
 Troponina C, 249
 Tróspio, 358
 TRPA1, 508, 508t
 TRPM8, 508, 508t
 TRPV1, 508, 508t, 509q
 Trypanosoma cruzi, 664
 Trypanosoma gambiense, 664
 Trypanosoma rhodesiense, 664

Trypanosoma spp., 655
 Tuberculose, 634-635
 Tubocurarina, 156, 156f, 164, 167q, 469
 características, 165t
 efeitos adversos, 164
 liberação de histamina, 211
 Tubulina, 332
 Túbulo contorcido proximal, 349, 349f
 Túbulo distal, 350
 Túbulo(s) (renal/is), 347, 349-352
 ação de diuréticos nos, 354-355
 alça de Henle, 349-350
 coletores, 350-352, 351f
 contorcido proximal, 349, 349f
 distais, 350
 multiplicador e trocador de contracorrente medular, 349-350
 secreção, 120, 120t, 696, 696f
 Túbulos coletores, 350-352, 351f
 Túbulos T, 59

U

Ubiquinona, 663
 Ubiquitina, 66
 UGT1A1*28, 136
 UK Prospective Diabetes Study, 378
 Úlcera péptica, 360, 362
 Uniporters, 101-102
 Urina
 alcalinização, 356-357
 alteração do fluxo, interações medicamentosas, 696
 eliminação na, *ver* Rim(ns), eliminação via de
 pH
 efeitos na eliminação, 120, 121f
 substâncias que alteram, 356-357
 Urinar na cama (enurese noturna), 358
 Urodilatina, 353
 Urticária, 561
 Útero, 427-428
 estimulantes, 427-428, 428q
 motilidade, 427
 relaxantes, 428, 428q

V

Vacinação/vacinas
 anti-helmínticos, 672
 contra vírus, 647
 efeitos adversos, 707-708
 Vacúolos alimentares, 616
 Vago, 139
Vagusstoff, 139
 Valaciclovir, 112-113, 645
 Valdecóxibe, 326, 698-699
 Valganciclovir, 645
 Validade, 92-93
 Validade de apresentação, 92
 Valor preditivo, 92-93
 Valproato, 445-446
 ação/efeitos, 543, 546
 efeitos adversos, 548, 704t, 706
 farmacocinética, 548
 na gravidez, 551
 propriedades, 544t-545t
 teratogenicidade, 704t, 706
 usos clínicos
 ansiedade, 532
 distúrbio bipolar, 581-582, 582q
 epilepsia, 543, 547-548, 550q
 Valsartana, 234, 274t, 276
 Vancomicina, 622, 633, 634q
 absorção, 108
 ação/efeitos, 612
 efeitos adversos, 633
 usos clínicos, 620, 633
 Vardenafila, 429
 Vareniclina, 161, 597q, 601
 Varfarina, 297f, 300-301
 absorção, 108
 administração, 301
 antagonismo farmacocinético, 15
 e genotipagem CYP2C9 + VKORC1, 137
 efeito do etanol na, 605
 eliminação, 120
 estereosseletividade, 117
 farmacocinética, 298f, 301
 fatores que diminuem o efeito da, 301
 fatores que potencializam, 301
 interações medicamentosas, 325, 332, 635, 693-695, 695f
 mecanismo de ação, 300-301
 personalização (da posologia), 132
 teratogenicidade, 704t, 706
 testes farmacogenômicos, 135
 Variação individual, 689-692, 689q
 doença, 691-692, 692q
 etnias, 689
 fatores genéticos, 692q
 gravidez, 691
 idade, 690-691
 Varicela (catapora), 639, 645q
Vasa recta, 347
 Vasoconstrição, 265
 alcaloides do *ergot* (espório do centeio), 199
 epinefrina, 174
 hidroxitriptamina 5-, 195
 hormônio antidiurético, 400
 receptores de endotelina, 268-269
 Vasodilatação, 265
 bradicinina, 219
 diuréticos tiazídicos, 355
 efeitos de anestésicos locais, 528
 epinefrina, 174
 fármacos anti-inflamatórios não esteroidais, 321
 hidroxitriptamina 5-, 195
 óxido nítrico, 242
 receptores de endotelina, 268-269
 Vasopressina *ver* Hormônio antidiurético (ADH)
 Vasos sanguíneos, 141
 efeitos da 5-hidroxitriptamina nos, 195
 efeitos no sistema nervoso autônomo em, 142t
 ver também Sistema vascular
 Vecurônio, 164, 167q
 características, 165t
 distribuição, 111
 efeito da doença sobre o, 691
 eliminação, 119
 Velocidade de eliminação constante, 125
 Venlafaxina, 567, 576-577, 577q
 características, 568t-570t
 usos clínicos, 521, 581
 Verapamil, 257-259, 671
 ação/efeitos, 262
 canais de cálcio e, 50
 efeitos adversos, 263
 interações medicamentosas, 694
 mecanismo de ação, 255t
 reversão de resistência a multifármacos, 687
 usos clínicos, 205
 vasodilatação, 272
 Veratridina, 57, 530
 Verme chicote, 668, 671
 Vesamicol, 155, 167
 Via alternativa, 79

Via de Embden-Meyerhof, 610
 Via do fosfatidil inositol, 581
 Via do receptor de morte, 72
 Via dopaminérgica túbero-hipofisária, 394, 463, 465
 Via eferente autônoma, 140
 Via inibitória descendente, 505-506
 Via mesocortical, 463
 Via mesolímbica, 463, 554
 Via nigroestriatal, 463
 Vias de administração, 106-110, 107f
 ver também fármacos específicos; vias específicas
 Vias dopaminérgicas no SNC, 463-464, 463f
 Vias noradrenérgicas no SNC, 461
 Vício *ver* Dependência; fármacos/drogas específicos
 Vicriviroque, 645
 Vidarabina, 616q
 Vigabatrina, 456, 549
 ação/efeitos, 545
 propriedades, 544t-545t
 usos clínicos, 543
 Vigília, efeitos da 5-hidroxitriptamina, 468
 Vildagliptina, 382
 Vimblastina, 616, 682
 Vincristina, 616, 682, 683q
 Vindesina, 682
 Vinorelbina, 682
 Virchow, Rudolf, 1
 Víron, 638, 639f
 Vírus, 640q
 defesas do hospedeiros contra, 639-640
 DNA *ver* Vírus de DNA
 estrutura, 638, 639f, 639t
 evasão das defesas do hospedeiros, 640
 função e história de vida, 638-639
 interação vírus-hospedeiro, 639-640
 patogênico, 638
 RNA *ver* Vírus de RNA
 vetores de genes, 719-720
 Vírus adeno-associado, 720
 Vírus da imunodeficiência humana *ver* HIV/AIDS
 Vírus de DNA, 638, 640q
 replicação, 638
 Vírus de RNA, 638, 640q
 replicação, 638
 Vírus sincicial respiratório, 646
 Vírus varicela-zóster, 639, 645q
 Vitamina B₁₂, 311-314
 administração, 314
 deficiência, 309
 mecanismo de ação, 313, 313f
 usos clínicos, 312q
 Vitamina D
 deficiência, 437, 439
 metabolismo ósseo e remodelamento, 435-436, 436f, 437q
 preparados, 439
 Vitamina D₂, 436, 439
 Vitamina D₃, 436
 Vitamina E, 480
 Vitamina K, 297-298, 297f
 administração, 298
 antagonistas, 300-301
 e warfarina, 301
 farmacocinética, 298, 298f
 redutase, componente 1 (VKORC1), 137, 300-301
 usos clínicos, 298q
 Voltagem-dependência, 55
 Volume de distribuição, 111, 112t, 123
 Volume de ejeção ventricular, 249
 Volume diastólico final, 249-250
 Volume do acidente vascular cerebral, 249

Volume expiratório forçado em 1 s (FEV₁), 336
 Vômitos, 365-367
 dopamina, 466
 efeitos de opioides, 515
 fármacos anticâncer, 686
 fármacos para *ver* Fármacos antieméticos
 mecanismo reflexo de, 365, 367q
 Voriconazol, 652

W

Wuchereria bancrofti, 668-669

X

Xantina oxidase, 117, 331-332, 695
 Xantinas
 ações/efeitos, 471
 efeitos adversos, 341

farmacocinética, 342
 mecanismo de ação, 341
 usos clínicos, 341-342
 Xenobióticos, 115
 Xenônio, 492-494, 495q, 500

Y

Yersinia, 623t

Z

Zafirlucaste
 ações/efeitos, 215-216
 usos clínicos, 342
 Zanamivir, 645
 Ziconotida, 522
 Zidovudina, 641-643, 646q-647q
 ação/efeitos, 112-113, 613
 efeitos adversos, 643

farmacocinética, 641-643
 interações medicamentosas, 696
 Zigoto, 656-657
 Zileutona, 215-216
 Ziprasidona, 556t-557t
 Zoledronato, 438
 Zolmitriptana, 202t
 Zolpidem, 533, 538q
 características, 533t
 usos clínicos, 532
 Zona do gatilho quimiorreceptora (ZGQ), 110, 365
 Zona fasciculada, 400
 Zona glomerulosa, 400
 Zona reticular, 400
 Zonisamida, 549-550
 propriedades, 544t-545t
 usos clínicos
 distúrbio bipolar, 582
 epilepsia, 543
Zonula occludens, 350
 Zopiclona, 532-533
 Zotepina, 556t-557t